

**UNIVERSITE MOHAMMED V – RABAT**

**FACULTE DE LEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT-**

**ANNEE : 2016**

**THESE N° : 316**

**Classification moléculaire du cancer du sein**  
**infiltrant :**  
**Etude rétrospective de 100 cas.**

**Mots clés** : classification moléculaire, cancer du sein, thérapies ciblées

**Thèse présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2016**

**PAR**

**Mlle ABOUTAJDINE Fatine**

**Pour l'obtention du Doctorat en Médecine**

**JURY :**

**Pr FILALI**

**PRESIDENT**

**Gynécologue-obstétricien à la Maternité des Orangers**

**Pr RAHALI MOUSSAOUI**

**RAPPORTEUR**

**Gynécologue-obstétricien à l'HMIMV**

**Pr MANSOURI**

**JUGE**

**Radiothérapeute a l'HMIMV**

**Pr OUKABLI**

**JUGE**

**Anatomo-pathologiste à l'HMIMV**

**Pr KOUACH**

**JUGE**

**Gynécologue-obstétricien à l'HMIMV**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen* : Professeur Mohamed ADNAOUI  
*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*  
Professeur Mohammed AHALLAT  
*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
Professeur Taoufiq DAKKA  
*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
Professeur Jamal TAOUFIK  
*Secrétaire Général* : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAARFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomic Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophthalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophthalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophthalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique



Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

9 JAN 2015



## **DEDICACES**

A mes parents, Driss et Atika,

Pour ces longues années de soutien inconditionnel et celles qui viendront encore, pour votre confiance, pour vos sacrifices, j'espère qu'en ce jour vous serez fiers de moi. Puisse Dieu vous procurer santé, bonheur et prospérité.

A mon frère et ma sœur, Réda et Samya,

Pour toutes nos bêtises, pour tous nos fous rires, pour notre complicité, pour vos encouragements, je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.

Au reste de ma famille,

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement et ma grande considération.

A mes amis,

Je vous remercie infiniment pour tout votre soutien, pour les moments de joie comme de peine partagés. Je vous dédie ce travail en espérant avoir été à la hauteur.

A ma deuxième famille, le service de Gynécologie de l'HMIMV,

Ce travail est pour moi l'occasion de vous remercier pour votre soutien, vos encouragements, votre affection et votre confiance mais surtout pour ma plus belle année de médecine grâce à toute l'équipe : à ma binôme, Dr. Ziyadi, qui a fait naître en moi une vocation, à tous les médecins pour nos plus belles gardes, aux sages-femmes, aux infirmières, aux secrétaires...

## **REMERCIEMENTS**

Au président de thèse, Pr FILALI

A l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse, j'en suis reconnaissante. Veuillez trouver ici, l'expression d'une grande estime.

Au rapporteur de thèse, Pr RAHALI MOUSSAOUI

Je ne saurai vous rendre tout ce que vous m'avez donné cette année. Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre générosité, pour votre patience, votre disponibilité, votre dévouement... Ce fut un honneur pour moi de travailler avec vous pendant cette année. Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes.

Au jury de thèse, Pr MANSOURI

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en siégeant parmi mon jury de thèse, j'en suis très reconnaissante. Veuillez trouver ici, l'expression d'une grande estime.

Au jury de thèse, Pr OUKABLI

Je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez réservé dans votre service dans le cadre de ce travail. Merci de m'honneur de votre présence au sein de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression d'une grande estime.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure N°1 : Modèle d'intégration des différents paramètres, clinico-pathologiques et moléculaires, dans la prise en charge des cancers du sein.

Figure N° 2: Hypothèse du développement tumoral selon les sous-types moléculaires de cancers du sein

Figure N°3 : Distribution de la population en fonction de l'âge.

Figure N°4 : Répartition selon la taille tumorale.

Figure N°5 : Répartition selon le Grade SBR.

Figure N°6 : Répartition selon le statut ganglionnaire.

Figure N°7 : Répartition selon le profil immuno-histochimique.

Figure N°8 : Répartition des tumeurs selon la classification moléculaire.

Figure N°9 : Répartition des tumeurs selon l'âge en fonction du groupe moléculaire

Figure N°10 : répartition de chaque type moléculaire en fonction de la taille tumorale

Figure N°11: Répartition des groupes moléculaires en fonction du stade clinique T

Figure N°12 : Répartition des types moléculaires selon le Grade histologique.

Figure N°13 : Répartition des groupes moléculaires en fonction de l'utilisation de l'hormonothérapie.

Figure N°14 : Répartition des groupes moléculaires en fonction de l'utilisation d'une radiothérapie.

Figure N°15 : Classification moléculaire des cancers du sein et algorithme décisionnel

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau N°1 : caractérisation moléculaire des cancers du sein

Tableau N°2: Résumé des différentes signatures moléculaires des cancers du sein

Tableau N°3 : grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis

Tableau N°4: Caractéristiques des sous-types moléculaires de cancer du sein

Tableau N°5 : Répartition des types moléculaires selon le degré de différenciation.

Tableau N°6 : Répartition des types moléculaires selon les embolies vasculaires.

Tableau N°7 : Répartition des types moléculaires selon les métastases à distance.

Tableau N° 8 : Tableau récapitulatif des différentes variables étudiées avec analyse statistique comparative entre les différents sous-groupes moléculaires

## **LISTE DES IMAGES**

Image N°1 : Profil immuno-histochimique du sous-type luminal A

Image N°2 : Profil immuno-histochimique du groupe luminal B

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe : Stadification du cancer du sein

## **ABBREVIATIONS**

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

ATM : Ataxia-Telangiectasia-Mutated

BLBK : Basal Like Breast Kancer

BRCA : Breast Cancer susceptibility gene

CCDN1 : Cyclin D1

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CDH1 : Cadherin 1

c-erbB-2 : Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2

CGH : Comparative Genomic Hybridization

CIS : Carcinome In Situ

CISH : Chromogenic In Situ Hybridization

CK : cytokératine

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

CS : Cancer du sein

CT : chimiothérapie

DCIS : Ductal Carcinoma In Situ

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tetra Acétique

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ER : Estrogen Receptor

ESR1 : Estrogen Receptor 1

FGF : Fibroblast Growth Factor

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptors

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

FLOT2 : Flotillin 2

GATA3 : GATA binding protein 3

GRB7 : Growth Factor Receptor Bound Protein 7

HER-2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

HER-2/neu : Human Epidermal growth factor Receptor Neuro/glioblastoma 2

HES : Hématoxyline-Eosine-Safran

HNF3 : Hepatocyte Nuclear Factor 3

HT : hormonothérapie

IGF 1 : Insulin-like Growth Factor 1

IGF 1R : Insulin-like Growth Factor 1 Receptor

IHC : Immunohistochimie

Ki-67 : cell cycle related nuclear protein

KRT18 : Kératine 18

LCIS : Lobular Carcinoma In Situ

LIN : Néoplasie Intra-Lobulaire

LOH : Loss Of Heterogosity

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

MAP Kinase : Mitogen-Activated Protein Kinase

MIB-1 Mindbomb Homolog 1

MUC1 : Mucine 1

MYBL2 : Myeloblastosis Like 2

MYC : Myelocytomatosis oncogene

OMS : Organisation mondiale de la santé

P53 : protéine 53

P63 : protéine 63

PAI1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

RE : Récepteur OEstrogénique

RH : Recepteurs Hormonaux

RP : Récepteur Progestatif

RT-PCR : Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction

SAI : Sans Autre Indication

SBR : Scarff Bloom et Richardson

TDLU : Terminal Duct Lobular Unit

TMA : Tissue Microarrays

TN : Triple Négatifs

TNS : Type Non Spécifique

UPA : Urokinase-type Plasminogen Activator

XBP1 : X-box Binding Protein 1

# SOMMAIRE

CHAPITRE I .....	1
I- Introduction .....	1
II- Problématique de la classification des cancers du sein .....	2
III- Généralités sur la classification moléculaire .....	5
1. Bases de la classification moléculaire .....	5
2. Caractérisation des cancers du sein par immunohistochimie .....	7
A. Récepteurs hormonaux .....	7
B. Statut HER2.....	8
C. Ki67.....	9
3. Signaturesmoléculaires commercialisées.....	10
A. Signatures génomiques « SG » .....	10
B. Prosigna1 (PAM50, Nano-String, Etats-Unis) .....	12
C. EndoPredict1 (MyriadGenetics, Sividon, Cologne, Allemagne) .....	12
D. MapQuant DX1 Genomic Grade Index (Ipsogen, France).....	13
E. Breast Cancer Index1 (BioTheranostics, SanDiego, CA, Etats-Unis) .....	13
4. Indices de prolifération .....	1
A. Identification des tumeurs lumineales.....	1
B. Le grade histologique .....	2
C. L'Index de prolifération .....	3
5. Les différents types moléculaires du cancer du sein : .....	4
6. Sous-types spéciaux :.....	9
CHAPITRE II : ETUDE PRATIQUE.....	12
I- Objectifs de l'étude.....	12
II- Matériels et méthodes .....	12
1. Type d'étude .....	12
2. Population d'étude .....	13
3. Déroulement de l'étude .....	13
4. Limites de l'étude .....	14
5. Résultats et interprétations.....	14
A. Etude descriptive de l'échantillon.....	14

B. Etude analytique de l'échantillon .....	20
<b>CHAPITRE III : DISCUSSION .....</b>	<b>34</b>
<b>I- Généralités .....</b>	<b>34</b>
<b>II- Valeur pronostique de la classification moléculaire .....</b>	<b>36</b>
1. Corrélation de la classification biologique avec les facteurs pronostiques classiques .....	38
2. Applications pronostiques liées à la classification moléculaire .....	39
A. Tumeur Luminal .....	39
B. Tumeur basal-like : un pronostic sombre .....	41
C. Tumeurs "triple négatif" .....	42
D. Tumeur HER2 .....	44
E. Taux de Ki67 .....	45
F. p53, BCl2 et récepteur aux androgènes .....	46
<b>III- Applications thérapeutiques liées à la biologie tumorale .....</b>	<b>46</b>
1. Place des thérapies ciblées .....	46
2. Letraitement hormonal adjuvant : .....	50
3. Place de la chimiothérapie .....	51
A. En situation adjuvante .....	51
B. En situation néoadjuvante .....	55
C. Indications selon le type moléculaire .....	56
<b>IV- Signatures génétiques .....</b>	<b>58</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>65</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>69</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>70</b>
<b>ملخص .....</b>	<b>71</b>
<b>REFERENCES : .....</b>	<b>72</b>

# **CHAPITRE I**

## **I- Introduction**

Initialement, Les cancers du sein ont été classés sur le plan histologique, permettant de distinguer les carcinomes infiltrants de type non spécifique (anciennement appelés carcinome canalaire infiltrant), les carcinomes infiltrants de type lobulaire et les autres types rares. Cette classification est actuellement insuffisante pour décrire toute l'hétérogénéité et le spectre étendu des différentes formes des cancers du sein.

Le développement des techniques de biologie moléculaire et de séquençage génétique a permis de progresser dans la compréhension de l'oncogène mammaire. En effet, ces techniques d'oncogénétique et leur expression histologique, révélée par l'immunohistochimie, sont systématiquement utilisées pour définir un pronostic et surtout faire un choix thérapeutique avec comme objectif de mieux stratifier les malades et de pouvoir dispenser une thérapeutique personnalisée pour chaque patiente.

Dans ce travail, nous essayons en premier lieu de faire une mise au point sur la classification biomoléculaire du cancer du sein à travers une revue de la littérature, et comme deuxième objectif analyser la répartition des différents sous-groupes de cette classification dans une population de cent cas de cancers du sein colligés au sein du service de gynécologie de l'Hôpital Militaire

d'Instruction Mohamed V entre le mois de Janvier 2014 et celui de Janvier 2016.

## **II- Problématique de la classification des cancers du sein**

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde et la première cause de mortalité féminine par cancer. Au Maroc, il a la particularité d'affecter la femme jeune et représente par son incidence progressivement croissante un véritable problème de santé publique [1, 2, 3,4]. Son pronostic reste incertain et ce malgré l'amélioration des stratégies thérapeutiques et les avancées des traitements adjuvants [5].

En pratique, les indications thérapeutiques du cancer du sein sont fondées sur des facteurs pronostiques [6] histologiques, cliniques et moléculaires, ceux-ci ne permettent pas, à l'heure actuelle, d'expliquer toute l'hétérogénéité évolutive de la maladie. Avec comme conséquence des thérapeutiques parfois inadaptées, toxiques, inutiles ou inefficaces.

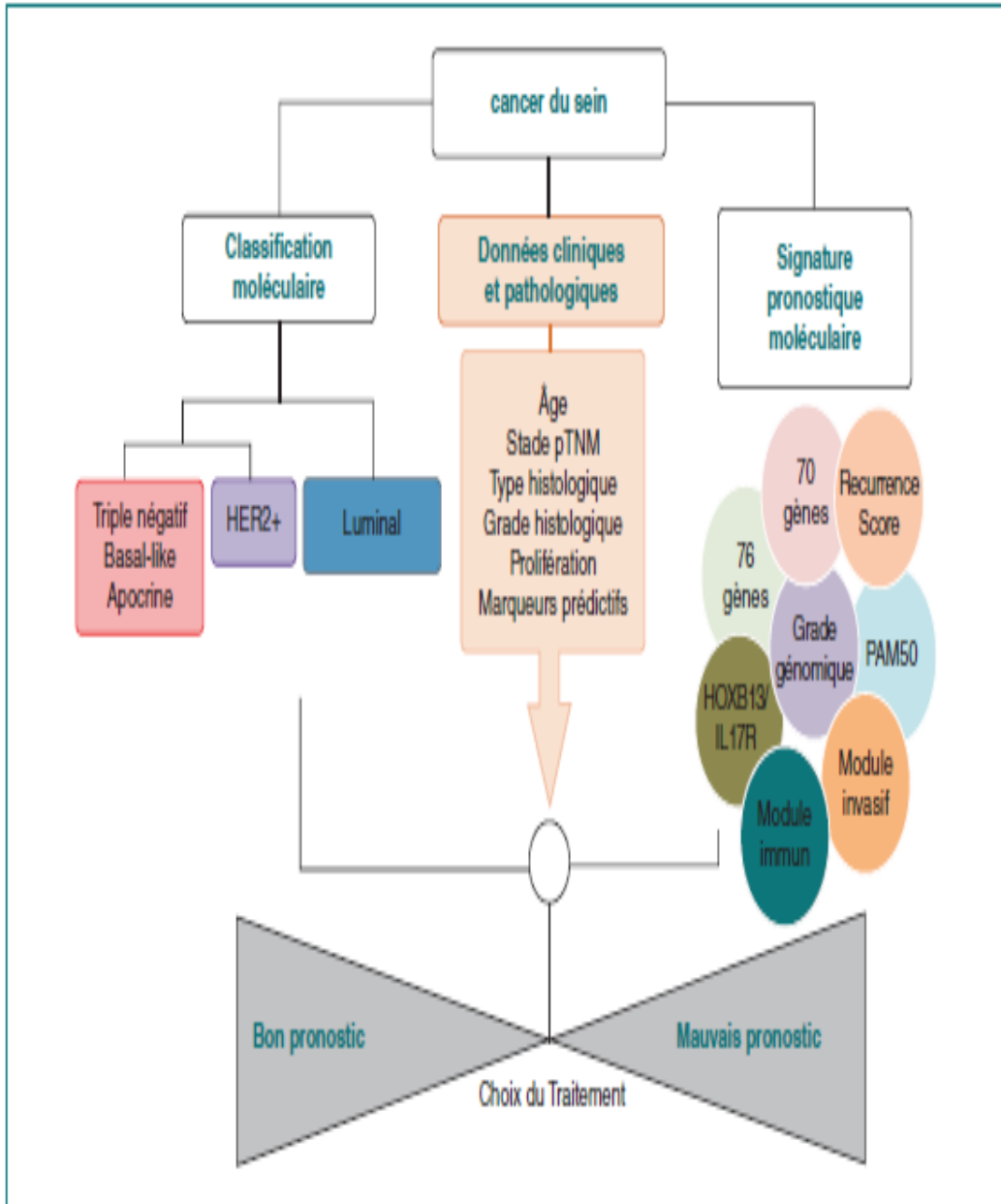
Étant donné la disponibilité croissante de nouvelles molécules anti-tumorales, il est crucial d'améliorer la classification pronostique du cancer du sein pour affiner les indications thérapeutiques et améliorer la survie des patientes, à travers une caractérisation moléculaire plus détaillée et objective de la maladie.

En effet, les altérations moléculaires du cancer du sein nombreuses et complexes [7] ainsi que la base génétique polygénique et multifactorielle, ce qui confère à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propre [8].

Ces profils ont permis l'émergence de multiples classifications (histopathologiques ou moléculaires) et ont permis l'identification précise des sous-groupes en fonction de leurs propriétés intrinsèques tumorales [1]. Ces propriétés sont appelées « signatures » moléculaires ou « profils d'expression », elles permettent de mieux définir un pronostic individuel pour chaque patiente atteinte de cancer du sein et mieux discriminer les indications thérapeutiques [9].

La caractérisation précise des altérations moléculaires des cancers du sein a conduit à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques, et au succès de la mise en place des thérapies ciblées et individualisées selon le schéma : un patient  $\Rightarrow$  une tumeur  $\Rightarrow$  un traitement adapté, ouvrant ainsi la porte aux thérapies à la carte pour chaque malade [1].

D'autre part, parallèlement à la description de la nouvelle « taxonomie moléculaire » des cancers du sein, l'utilisation de signatures d'expression génique à des fins pronostiques se développe de façon majeure, l'hypothèse émise étant que des signatures multigéniques seraient mieux à même de prédire la rechute que les critères clinico-pathologiques utilisés en pratique quotidienne [10] (Figure N°1).



**Figure N°1 : Modèle d'intégration des différents paramètres, clinico-pathologiques et moléculaires, dans la prise en charge des cancers du sein.**

### III- Généralités sur la classification moléculaire

#### 1. Bases de la classification moléculaire

Les cancers du sein peuvent être séparés en deux grandes catégories : les tumeurs qui expriment le récepteur des œstrogènes (RE) (tumeurs dites luminales ou RE+) et celles qui ne l'expriment pas (tumeurs RE-), qui correspondent à des entités bien distinctes en terme de biologie tumorale [11], d'évolution clinique et de réponse au traitement [12,13]. Il est en effet clairement établi que les tumeurs RE-, à l'opposé des cancers RE+, se présentent sous forme de tumeurs de haut grade histologique souvent associées à des altérations moléculaires qui en font un sous-type beaucoup plus agressif [12,14,15 ].

Toutefois, ce modèle binaire simpliste n'est cependant pas à même de refléter la complexité des cancers du sein, chaque sous-groupe (RE+/RE-) étant très hétérogène. En effet, le groupe des cancers du sein RE- comprend lui aussi des entités très distinctes [14,16] :

- a- **les tumeurs HER2+** (caractérisées par une surexpression et une amplification du gène *HER2*) qui, bien que de mauvais pronostic, elles peuvent bénéficier d'un traitement ciblé.
- b- **les tumeurs HER2-** parmi lesquelles se trouve le sous-type des cancers dits « triple-négatifs» (TN)(RE-, RP -, HER2-) qui représente un groupe de tumeurs particulièrement agressives non accessibles à aucune thérapeutique ciblée à l'heure actuelle.

Au début des années 2000, les travaux fondateurs menés par Perou et al. [17] ont montré que les cancers du sein pouvaient être classés en sous-groupes moléculaires définis par leur profil d'expression génique [17]. En appliquant une technique d'analyse par *clustering* hiérarchique non supervisé sur 65 échantillons issus de 42 patientes à l'aide d'une liste de gènes intrinsèques, ils ont ainsi décrit pour la première fois 4 sous-types moléculaires de cancer du sein [17] :

- a- **le sous-groupe luminal**, caractérisé par l'expression du RE et de gènes associés à la voie du RE
- b- **le groupe *HER2-like***, caractérisé par la surexpression et l'amplification du gène *HER2* sur le chromosome 17q12.
- c- **les tumeurs *basal-like***, qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux (RE-/RP-), ni *HER2*, mais expriment un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium
- d- **un groupe *normal breast-like***, caractérisé par un profil triple négatif et par l'expression de gènes observés dans le tissu mammaire normal et de tissu adipeux.

Par la suite, la même équipe a affiné cette classification sur plusieurs cohortes de patientes porteuses d'un cancer du sein en utilisant un panel de gènes intrinsèques, et a montré que le groupe luminal/RE+ pouvait être subdivisé en au moins deux sous-groupes de pronostics différents, luminal A (bon pronostic) et luminal B (mauvais pronostic, incluant aussi des tumeurs RE+HER2+), sur la base notamment de la présence ou non d'un cluster de gènes liés à la prolifération [18,19].

Enfin, plusieurs équipes ont ainsi défini soit des critères immunophénotypiques, basés sur l'expression d'un panel de marqueurs utilisables en immunohistochimie (IHC) (RE, RP, HER2, EGFR, cytokératines [CK] basales [CK5/6, CK14, CK17], marqueur de prolifération Ki67) [20,21], soit des méthodes de RTqPCR telles que la PAM50 [22], pour classer les cancers du sein selon la classification moléculaire initialement décrite.

Les critères biologiques sont représentés par l'expression des récepteurs aux estrogènes, des récepteurs à la progestérone (RP), de l'HER2 et du Ki67, qui sont systématiquement évalués par immunohistochimie (IHC) lors du diagnostic pour les Cancers du sein (CS) infiltrants [23] (Tableau N°1 récapitulatif des marqueurs immunohistochimiques utilisés en routine dans le CS).

## **2. Caractérisation des cancers du sein par immunohistochimie**

### **A. Récepteurs hormonaux**

#### **a- Récepteurs aux estrogènes (RE)**

Dans les années 1970, Mc Guire et al. ont montré l'importance clinique de la quantification des RE comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le CS. De nombreuses publications ont confirmé que le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RE a une valeur pronostique et prédictive importante : la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie sont positivement corrélées au taux de RE [24,25].

## **b- Récepteur à la progestérone (RP)**

L'expression des RP est également un élément important dans l'évaluation du CS. En effet, plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP et la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie [26,27] et ceci, indépendamment de l'expression des RE [24, 28].

## **B. Statut HER2**

HER2 appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance épidermiques. Il existe un score semi-quantitatif permettant de classer le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+. Une recherche d'amplification par hybridation in situ est nécessaire lorsque le score est 2+ [29].

La surexpression d'HER2, retrouvée dans 10 à 30% des cas, est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques connus [30,31].

Le trastuzumab, anticorps monoclonal murin humanisé, a démontré en 2001 son efficacité en situation métastatique avec un bénéfice important en survie globale [32] puis, en situation adjuvante [33,34], pour les CS surexprimant l'HER2.

L'HER2 est de ce fait prédictif d'une réponse à un traitement ciblé anti-HER2, de même que d'autres molécules anti-HER2, apparues depuis.

## **C. Ki67**

Le Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0 [35,36]. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en IHC. En effet, son niveau d'expression est directement corrélé à l'index mitotique et la prolifération tumorale dans un CS.

Plusieurs études ont validé la valeur pronostique du Ki67 dans le CS avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse [37,38]. Par ailleurs, le Ki67, en association avec l'analyse de l'expression des RE, des RP et de HER2, permet de proposer une classification moléculaire des CS en pratique clinique. En effet, Cheang et al. [39] ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec la signature PAM50 et le sous-type moléculaire luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé) avec un seuil discriminant de 13,25 % [39].

Toutefois, sa valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie (CT) n'est pour autant pas établie. En effet, si en situation néoadjuvante, le Ki67 est positivement corrélé à un taux de réponse clinique ou histologique complète [40,41], en situation adjuvante, sa valeur prédictive est plus floue [42, 43].

Il persiste toutefois des difficultés concernant la standardisation des techniques d'IHC, ainsi que la définition d'un seuil de Ki67 du fait de sa variabilité avec une hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle et une variabilité de son analyse IHC intra- et inter-observateur et inter-laboratoire [44]. Dans ce

contexte, des recommandations internationales [39] ont été formulées en 2015 recommandant d'adapter le seuil de 20 % au niveau médian de Ki67 [45].

### **3. Signatures moléculaires commercialisées**

#### **A. Signatures génomiques « SG »**

L'avènement de cette classification moléculaire et sa forte corrélation avec les caractéristiques clinico-pathologiques ont encouragé le développement de tests génomiques simplifiés dans le but de mieux prédire le pronostic et la sensibilité aux traitements d'un CS à l'échelle individuelle. La majorité de ces tests repose sur la quantification de l'ARNm dans le tissu tumoral (analyses transcriptomiques).

##### **a- Oncotype DX1 (Genomic Health, Redwood City, CA, Etats- Unis)**

Oncotype DX1 est un test diagnostique réalisé sur du tissu tumoral fixé avec une analyse centralisée réalisée aux Etats-Unis. Il est basé sur l'analyse par RT-PCR quantitative de 21 gènes dont 16 gènes associés au cancer (RH, HER2, gènes de prolifération, du stroma et de l'invasion) et 5 gènes permettant de contrôler la qualité du test (qualité de l'ARN et normalisation des niveaux d'expression). Les résultats de l'analyse fournissent un score de récurrence (Récurrence Score [RS], entre 0 et 100). Les patientes sont classées en trois groupes selon leur risque de récurrence à 10 ans : bas risque (RS < 11/18), risque intermédiaire (RS entre 11/18 et 30) et risque élevé (RS ≥ 30). La valeur pronostique de ce test a

été confirmée par plusieurs études [38–39] mais le seuil inférieur (11 ou 18) est variable selon les études.

L'Oncotype DX1 est actuellement recommandé par l'ASCO, l'European Society for Medical Oncology, Saint-Gallen et le National Comprehensive Cancer Network pour l'établissement du pronostic et le choix thérapeutique pour les CS RH+ [48,49,50]. Il s'agit de la SG la plus utilisée aux Etats-Unis. Ses deux points faibles sont son coût (3180 E en France) [13] et l'absence de valeur prédictive pour l'indication des autres traitements : hormonothérapie, anticorps monoclonaux.

#### **b- MammaPrint1 (Agendia, Amsterdam, Pays-Bas)**

Cette SG est basée sur l'analyse de 70 gènes par puce à ADN dans un laboratoire centralisé. Ce test a été développé sur du matériel frais et récemment validé sur du tissu fixé, inclus en paraffine [14]. Ce test classe les patientes selon deux catégories de pronostic : bon ou mauvais [15]. En 2008, MammaPrint1 a obtenu de la Food and Drug Administration une labellisation comme test pronostique pour les patientes de moins de 61 ans ayant un CS de stade I/II, de moins de 5 cm, sans atteinte ganglionnaire ou avec une atteinte ganglionnaire limitée (1 à 3 ganglions métastatiques) [16]. Son coût est de 2675 euros [13].

## **B. Prosigna1 (PAM50, Nano-String, Etats-Unis)**

Le test Pro-signal est un test décentralisé qui utilise une technologie d'hybridation in situ des ARN sans étape d'amplification. Ce test a une valeur taxonomique et pronostique [17]. En effet, il permet de donner deux niveaux d'informations :

-la classification du CS en sous-types moléculaires (luminal A, luminal B, HER2 enrichi et basal)

-l'expression du risque de rechute à 10 ans selon le score ROR (« risk of recurrence », allant de 0 à 100) avec trois catégories de risque (bas, intermédiaire ou élevé). Le ROR a été validé pour les patientes ménopausées atteintes d'un CS de stade précoce, RH+, traitées par hormonothérapie seule. En effet, il capturerait davantage d'informations pronostiques que le score de l'Oncotype DX1, avec une meilleure discrimination des groupes à risque élevé et à risque intermédiaire. Toutefois, ses points faibles sont l'absence de validation de sa valeur prédictive pour la réponse à la CT et son coût non négligeable (2180 Euros) [51,52].

## **C. EndoPredict1 (MyriadGenetics, Sividon, Cologne, Allemagne)**

Ce test analyse 11 gènes dont 8 correspondent à des gènes associés aux estrogènes et à la prolifération. Le résultat du test est donné sous forme d'un score EPclin qui permet de prédire le risque de rechute précoce et de rechute tardive classant alors les patientes en bas risque ou risque élevé [19]. Ce test a

été validé comme facteur pronostique chez les patientes présentant un CS RH+, HER2- et traitées par CT puis hormonothérapie. Sa valeur prédictive n'a pas été évaluée. Son coût est de 1810 Euros environ [53].

#### **D. MapQuant DX1 Genomic Grade Index (Ipsogen, France)**

Le MapQuant1 Genomic Grade Index mesure par RT-PCR sur des tissus fixés l'expression de 97 gènes qui permet de reclasser les tumeurs de grade intermédiaire en tumeurs de bas grade ou de haut grade dans 80 % des cas pour les CS qui expriment les RH. Ce test est particulièrement utile quand le grade est le facteur décisif de la prescription d'une CT. Ce test a été recommandé par la conférence de Saint-Gallen en 2009 pour compléter l'évaluation du grade histologique pour les cas équivoques [45].

#### **E. Breast Cancer Index1 (BioTheranostics, SanDiego, CA, Etats-Unis)**

Le Breast Cancer Index1 est un test basé sur une RT-PCR, sur tissu fixé, qui combine deux analyses : le ratio HOXB13/IL17BR et le MGI (index de grade tumoral moléculaire). Ce test permet d'améliorer la stratification du risque chez les patientes atteintes d'un CS avec des RE positifs et sans envahissement ganglionnaire. Il prédit le risque de récurrence métastatique précoce (dans les 5 ans) et tardive (au-delà de 5 ans). En plus de sa valeur pronostique, il permet de prédire le bénéfice à prolonger l'hormonothérapie par letrozole pour cette

minorité de patientes à haut risque de récurrence tardive (35 à 45 %) [13]. Son coût est d'environ 2980 Euros [53].

En résumé, les praticiens disposent actuellement d'un panel de SG qui représente des marqueurs pronostiques validés et reconnus par les sociétés savantes (Tableau N°2). Leur utilisation dans la pratique clinique quotidienne pourrait aider les praticiens dans leurs indications thérapeutiques.

Outils moléculaires	Rôle dans la caractérisation des CS	Interprétation du résultat en IHC	Classes moléculaires des CS selon les marqueurs en IHC
RO	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	RO- si < 10 % de cellules marquées RO+ si ≥ 10 % de cellules marquées	<i>Luminal A</i> RO+, RP+ (≥ 20 %) HER2-
RP	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	RP- si < 10 % de cellules marquées RP+ si ≥ 10 % de cellules marquées	Ki67 ≤ 14-20 % Évolution lente, grande sensibilité à l'hormonothérapie
HER2	Marqueur pronostique et prédictif : surexpression inversement corrélée à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse aux thérapies ciblées	Score évalué selon le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage (en cas de score 2+ : complément d'analyse par hybridation in situ) HER2- si score 0, 1+ ou 2+ sans amplification en HIS HER2+ si score 2+ avec amplification en HIS ou 3+	<i>Luminal B</i> RO+, RP+ (< 20 %) et/ou Ki67 > 14-20 % HER2 variable Luminal B HER2 <sup>a</sup> RO+, HER2+, Ki67 variable Luminal B HER2- RO+, HER2- Réponse variable à l'hormonothérapie HER2+
Ki67	Marqueur pronostique : taux inversement corrélé à un pronostic favorable Marqueur prédictif flou : en néoadjuvant, taux corrélé à une réponse clinique ou histologique complète ; valeur floue en situation adjuvante. Intérêt dans la distinction entre les CS luminal A et luminal B	Seuil fixé à 14 % en 2011 puis à 20 % en 2013 (Saint-Gallen) Valeur à confronter à la médiane observée dans le laboratoire	HER2 score 2+ avec amplification en HIS ou 3+ RO- et RP- Évolution naturelle agressive, bonne réponse aux thérapies ciblant HER2 <i>Triple négatif</i> RO-, RP- et HER2- Ki67 quel qu'il soit Évolution agressive, pas de thérapeutique spécifique <sup>b</sup>

HER2 : *human epidermal growth factor 2* ; HIS : *hybridation in situ* ; RO : récepteur aux estrogènes ; RP : récepteur à la progestérone.

<sup>a</sup> Traitement systématique par chimiothérapie, et hormonothérapie.

<sup>b</sup> Cas des triples négatifs de bon pronostic : carcinome adénoïdeux de bas grade ; carcinome adénoïde kystique ; carcinome sécrétant juvénile ; carcinome médullaire.

**Tableau N°1 : caractérisation moléculaire des cancers du sein [13].**

Nom générique	70-gene signature	21-gene signature	PAM50	97-gene genomic grade [1]/simplifié 8 gènes [2]	5-gene molecular grade index + HOXB13:IL17BR 2-gene ratio	11-gene assay
Nom commercial	MammaPrint™	Oncotype DX®	Prosigna	MapQuant DX (97 gènes)	Breast Cancer Index	Endopredict®
Fournisseur	Agendia BV (Amsterdam, Pays-Bas)	Genomic Health (Redwood City, CA, USA)	Nanostring Technologies, Inc., Seattle, WA, USA	Ipsogen SA et Halio Dx (Marseille, France et Stamford, CT, USA)	bioTheranostics, Inc. (San Diego, CA, USA)	Sividon diagnostics GmbH (Koln, Germany)
Indication principale	CSI de stade I/II, ≤ 61 ans, diamètre < 5 cm, NO, RE- ou RE+	CSI RE+, NO Prédiction de réponse à la CT adjuvante	CSI NO ou N+ Classification moléculaire [3-5]	CSI de grade II histologique, RE+	CSI RE+, NO	CSI RE+, HER2-
Méthode	Microarray (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA)	qRT-PCR	qRT-PCR nCounter Analysis System (Nanostring Technologies, Inc., Seattle, WA, USA)	Microarray (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) (97 gènes)/qRT-PCR (simplifié)	RT-PCR	qRT-PCR
Résultats du test	Haut risque/bas risque	Recurrence score 0 à 100 Haut risque/risque intermédiaire/bas risque	Sous-type moléculaire Risk of recurrence score 0 à 100 Haut risque/risque intermédiaire/bas risque	Grade génomique : haut grade (GG-3)/bas grade (GG-1)/équivoque (GG-2, catégorie rajoutée secondairement)	0 à 10 Haut risque/risque intermédiaire/bas risque	0 à 15 Haut risque/bas risque
Gènes associés à la biologie du cancer du sein	Non détaillés	ER, PR, BCL2, SCUBE2, Ki67, STK15, Survivin (BIRC5), CCNB1, MYBL2, HER2, GRB7, MMP11, CTSL2, GSTM1, CD68, BAG1	50 gènes (non détaillés)	97 gènes (non détaillés) Simplifié : MYBL2, KPNA2, CDC2, CDC20	HOXB13, IL17BR, BUB1, CENPA, NEK2, RACGAP1, RRM2	DHCR7, AZGP1, MGP, STC2, BIRC5, UBE2C, RBBP8, IL6ST
Gènes de référence	Non détaillés	GAPDH, ACTB, RPLPO, GUS, TFRC	8 gènes (non détaillés)	97 gènes : non détaillés Simplifié : GUS, TBP, RPLPO, TFRC		CALM2, OAZ1, RPL37A
Échantillon tissulaire	Congélation ou fixé en formol et inclus en paraffine [6]	Fixé en formol et inclus en paraffine	Fixé en formol et inclus en paraffine	Congélation (97 gènes)/fixé en formol et inclus en paraffine (simplifié)	Fixé en formol et inclus en paraffine	Fixé en formol et inclus en paraffine
Valeur pronostique	Risque d'évolution métastatique à 5 ans • stade I/II, âge < 55 ans, < 5 cm de diamètre, NO, RE- ou RE+ [7-12] • 55-70 ans [13] • post-ménopause [14] • 1-3 N+ [15]	Risque de récurrence à 10 ans • RE+, NO, traités par tamoxifène [16-20] ou anti-aromatase [21] • RE+, 1-3 N+ [22]	Risque de récurrence à 10 ans Stade I/II, RH+, pré- [23] ou post-ménopause, traités par tamoxifène [24-26] Risque de récurrence à 15 ans [21]	Risque de récurrence RE+, traités par tamoxifène [1,27,28]	Risque de récurrence : • précoce (5 ans) [29,30] • tardive (10 ans) [31,32]	Risque de récurrence à 10 ans • RE+, HER2-, traités par hormonothérapie [33-36] • N+ [37]

**Tableau N°2: Résumé des différentes signatures moléculaires des cancers du sein [13].**

## **4. Indices de prolifération**

Nous avons vu que les classifications moléculaires pronostiques restent, à l'heure actuelle, en phase de validation prospective et seront vraisemblablement utiles dans les années à venir pour une certaine catégorie de tumeurs RE+ (essentiellement des tumeurs à caractéristiques intermédiaires ou d'assignation difficile), en complément d'une analyse histopathologique de qualité. Dans l'intervalle, il paraît donc utile de rappeler quelques bases qui garantissent la qualité et la précision de la classification histopathologique faite en routine.

### **A. Identification des tumeurs lumineales**

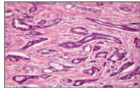
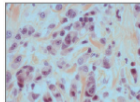
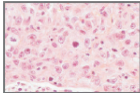
L'expression par la tumeur des récepteurs hormonaux (RH) est systématiquement recherchée par technique immunohistochimique pour tout cancer infiltrant du sein diagnostiqué. En effet, parmi l'ensemble des cancers du sein, 75 à 80 % expriment le RE et 60 à 70 % expriment le RP, 20 % environ des tumeurs étant négatives pour les deux récepteurs [22,54]. Cette recherche systématique repose cependant plus sur l'utilisation de ce marqueur en tant que facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie qu'en tant que facteur pronostique. En effet, il est clairement établi que la co-expression de ces deux récepteurs hormonaux (RE et RP) est un facteur de bon pronostic et ce, d'autant plus que le niveau d'expression est élevé [55,56]. À l'opposé, une absence totale d'expression de ces deux récepteurs est corrélée à un pronostic défavorable [11]. Par ailleurs, une expression dissociée des récepteurs (profil phénotypique tumoral RE positif RP négatif) est également de moins bon pronostic, ce qui a été

appuyé par la très récente classification moléculaire des cancers du sein et les outils moléculaires pronostiques.

## **B. Le grade histologique**

Le grade histologique (tableau N°3) est déterminé sur les caractéristiques morphologiques de la tumeur (architecture générale, caractéristiques cytologiques, prolifération). En effet, le grade histologique de Scarff Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham) tend à être le plus largement utilisé à l'heure actuelle [57]. Il constitue un facteur pronostique important et indépendant pour la rechute métastatique et la survie liée au cancer, tant dans le groupe des patientes N- que N+. Il est important de souligner que l'item le plus important dans le grade histologique est la détermination de l'activité mitotique, reflétant la prolifération tumorale.

Enfin, l'équipe de Nottingham a proposé d'inclure le grade histologique dans une combinaison des 3 facteurs pronostiques les plus importants (statut ganglionnaire, taille tumorale et grade histologique), permettant la prise de décision thérapeutique : il s'agit de l'index pronostique de Nottingham :  $NPI = 0,2 T (cm) + \text{grade} (1 \text{ à } 3) + \text{score ganglionnaire} (1 \text{ à } 3)$ [58].

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

**Tableau N°3 : grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis**

### C. L'Index de prolifération

La prolifération cellulaire est en fait évaluée depuis de longues années en pratique clinique courante, par de multiples approches. Elle fait partie intégrante du grade histologique, dont l'un des items est le compte mitotique sur 10 champs de surface tumorale à fort grossissement, rapporté en nombre de mitoses/mm<sup>2</sup>. Le compte mitotique s'effectue en périphérie de la tumeur, au niveau du front d'invasion qui correspond aux zones les plus mitotiques. La technique du compte mitotique est standardisée selon les recommandations d'Elston et Ellis [57], et sa reproductibilité est bonne. Toutefois, les recommandations les plus récentes issues d'un groupe de travail international sur le Ki67 établissent clairement que la mesure du Ki67 par IHC est actuellement la méthode de choix pour mesurer et monitorer la prolifération tumorale en

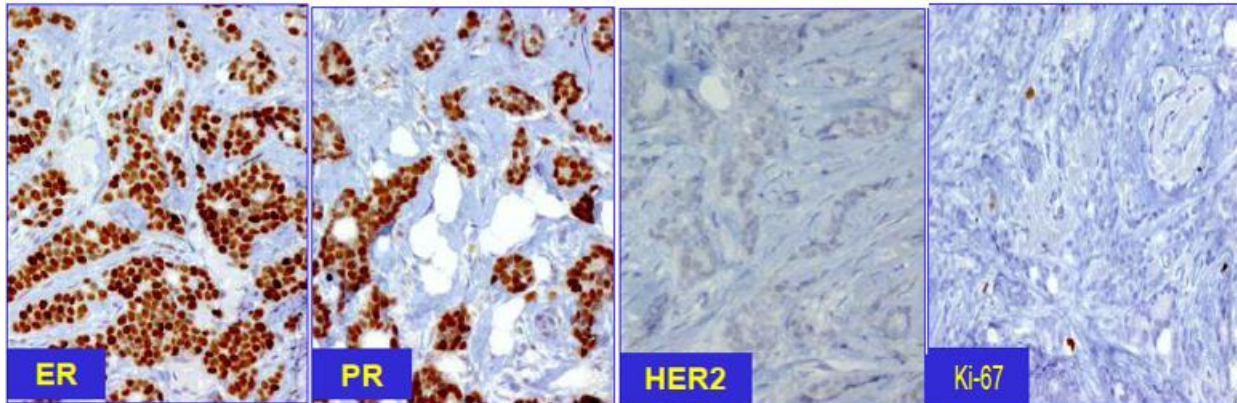
pratique courante [59]. L'index Ki67 est corrélé au type histologique, au compte mitotique et au grade histologique [11].

## **5. Les différents types moléculaires du cancer du sein :**

### **Les tumeurs Luminales :**

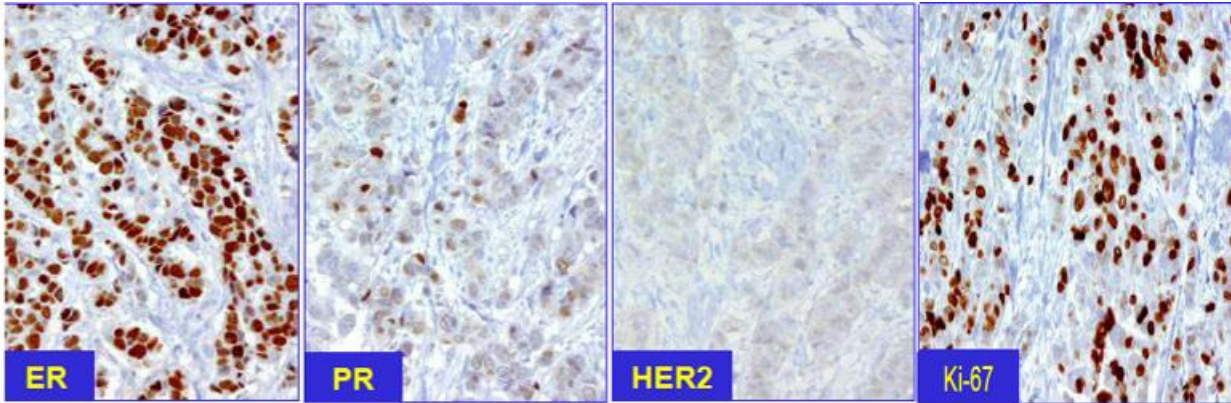
L'origine des cancers luminaux se situerait plus en aval dans la hiérarchie cellulaire de l'épithélium mammaire normal, dans une cellule plus mature à l'opposé des cancers dits *basal-like*, qui naissent d'une cellule d'origine appelée progéniteur luminal [60].

**Le sous-type luminal A :** représente 50 à 60 % des cancers du sein. Il s'agit de tumeurs de bas grade, avec un faible degré de polymorphisme nucléaire et une faible prolifération. Ce sous-type comprend des types histologiques spécifiques (tubuleux, cribriforme, mucineux. . .) de bon pronostic. Ces tumeurs sont également caractérisées par des taux de récepteurs hormonaux élevés et homogènes, la négativité de p53 et d'HER2. On retrouve également dans ce sous-groupe de faible niveau d'expression des gènes liés à la prolifération. Ces tumeurs expriment les CK 8, 18 et d'autres marqueurs luminaux (RE et gènes associés: LIV1, FOXA1, XBP1, GATA3, BCL2, Her3 et Her4) En immunohistochimie, le sous-type luminal A est défini par des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone positifs, un statut Her2 négatif et un index de prolifération Ki67 bas. Les tumeurs lumineales A sont de meilleur pronostic que les autres sous-types. Les patients présentant ce sous-type sont ceux qui bénéficient le plus d'une hormonothérapie.

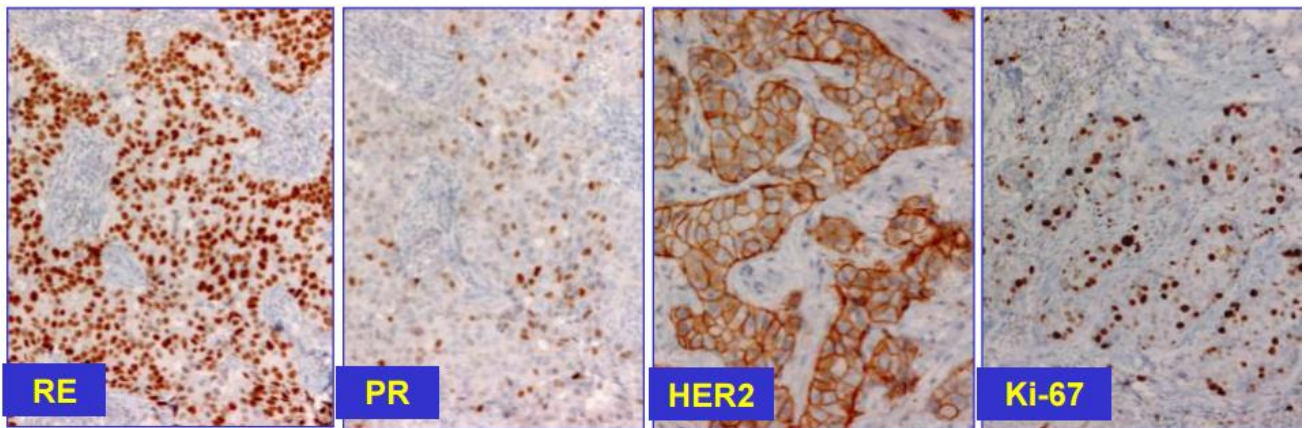


**Image N°1 : Profil immuno-histochimique du sous-type luminal A**

**Le sous-type luminal B** : représente 15 à 20 % des cancers du sein et présente un phénotype plus agressif. Ces tumeurs sont souvent de plus haut grade histologique avec un index de prolifération plus élevé et un pronostic plus péjoratif. Ce sous-type présente un risque de récurrence plus élevé et un taux de survie après récurrence plus bas que pour le sous-type luminal A. Ces tumeurs présentent un certain degré d'instabilité génomique. Elles sont hormonosensibles mais bénéficient également de la chimiothérapie, voire d'une thérapie anti-Her2 quand elles surexpriment Her2. En immunohistochimie, le sous-type luminal B est défini comme RE positif, Her2 négatif et Ki67 élevé ou RE et Her2 positifs. En effet, 30 % des tumeurs Her2 positives appartiennent au sous-type luminal B. Cependant, 6 % des sous-types luminaux B sont RE négatifs et Her2 négatifs, et c'est là une des failles de cette classification.



**Image N°2 : Profil immuno-histochimique du groupe luminal B**



**Image N°3 : profil immuno-histochimique du groupe luminal B HER2+**

Les **tumeurs Her2 like ou Her « enrichies »** : représentent 15 à 20 % descancers du sein. Le statut Her2 positif confère une agressivité biologique et clinique. Ces tumeurs sont caractérisées par une forte surexpression de plusieurs gènes de l'amplification Her2 et une négativité des récepteurs hormonaux. Le récepteur Her2 est codé par le gène Her2 qui est un pro-oncogène situé sur le chromosome 17. Ce sont des tumeurs hautement proliférantes avec un grade histopronostique élevé et fréquemment des mutations p53. Le profil

immunohistochimique Her2 positif et RE négatifne correspondent pas tout à fait au sous-type moléculaire puisque seuls 70 % des tumeurs Her2 enrichies par puces à ADN surexpriment la protéine en immunohistochimie. À l'inverse, toutes les tumeurs avec amplification ou surexpression d'Her2 ne sont pas incluses dans le cluster Her2 par puces à ADN [61].

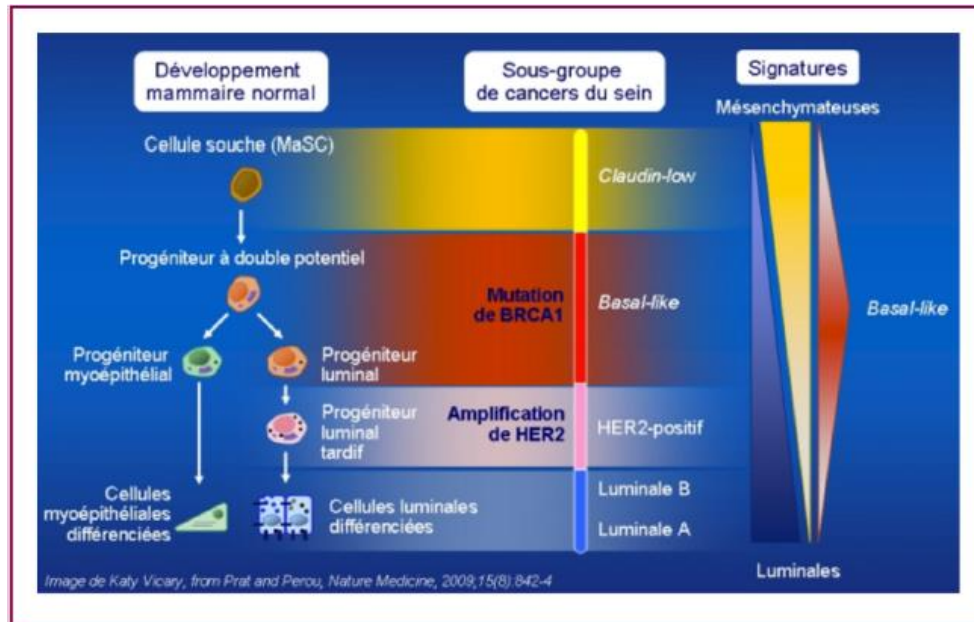
**Les tumeurs basal-like** : représentent 10 à 20 % des cancers du sein. Elles sont définies par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et d'Her2 et le raccourci « triple-négatif » résume souvent ce sous-groupe. La dénomination triple négatif correspond à une définition immunohistochimique (RE, RP et Her2 négatifs) tandis que le sous-type basal-like est défini par un profil d'expression génique, il est souvent associé à un grade histopronostique élevé et à un mauvais pronostic.

Ces tumeurs expriment fortement les marqueurs myoépithéliaux (CK de haut poids moléculaire) et/ou le récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) et/ou cKit). Elles présentent une importante instabilité génétique. Elles semblent être plus sensibles à des molécules provoquant des cassures dans l'ADN (sels de platine, agents alkylants...) et à celles empêchant la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (inhibiteurs de PARP). Soixante-dix pour cent des cancers du sein chez les porteuses de mutations BRCA1 sont triple négatifs, souvent de sous-type basal-like. Parmi ces tumeurs basales, on retrouve donc les tumeurs avec mutation BRCA1 mais aussi les tumeurs métaplasiques (très agressives), les carcinomes médullaires et les carcinomes adénoïdes kystiques (de bon pronostic).

**Claudin-low** : Ces tumeurs sont caractérisées par l'absence d'expression des marqueurs luminaux, la faible ou absence d'expression des protéines de jonction et d'adhésion cellulaire (ECadhérine, Claudins 3, 4, 7) et par la surexpression des gènes de la réponse immune. Elles sont typiquement triples négatives, ce en quoi elles se rapprochent du sous-groupe basal-like. L'identification du sous-type claudin-low permet de générer des hypothèses sur le développement tumoral (Figure N°2 et tableau N°4). Ce sous-type serait le type tumoral dérivé des cellules-souches mammaires, alors que les autres tumeurs basales dériveraient de progéniteurs luminaux aberrants [61].

Sous-type	Incidence	IHC	Pronostic
Luminal A	50–60%	RE+ et/ou RP+ Her2 négatif Ki67 bas	Bon
Luminal B	15%	RE+ et/ou RP+ Her2 négatif Ki67 élevé	Intermédiaire
Basal like	10–20%	RE+ et/ou RP+ Her2 positif RE négatif RP négatif Her2 négatif	Péjoratif
Her2 positif	15–20%	RE négatif RP négatif Her 2 surexprimé ou amplifié	Péjoratif
Claudin low	12–14%	RE négatif RP négatif Her2 négatif	Péjoratif

**Tableau N°4: Caractéristiques des sous-types moléculaires de cancer du sein [61]**



**Figure N° 2: Hypothèse du développement tumoral selon les sous-types moléculaires de cancers du sein [61]**

## 6. Sous-types spéciaux :

Pour clore ce chapitre, il est important de souligner quelques notions de base concernant les sous-types spéciaux de cancer du sein, et de rappeler ici que les signatures pronostiques moléculaires ne sont pas ou peu validées pour certains d'entre eux.

Parmi les types histologiques spéciaux de cancer du sein :

- **les carcinomes lobulaires infiltrants** sont le plus souvent de type luminal A, bien qu'ils puissent plus rarement appartenir aux types luminal B, HER2 ou *basal-like*. Les carcinomes lobulaires de type pléomorphe peuvent, quant à eux, être de type luminal, HER2.

- **Les carcinomes tubuleux** appartiennent classiquement au type luminal A, demême que les carcinomes cribriformes, présentant les mêmes caractéristiques génomiques et transcriptomiques. Les études transcriptomiques ont démontré que les carcinomes mucineux sont également majoritairement de type luminal A, de même que les carcinomes à cellules en bague à chaton. On note cependant que les caractéristiques transcriptomiques des carcinomes mucineux de type A diffèrent de celles des carcinomes mucineux de type B, ces derniers présentant un profil d'expression proche de celui des carcinomes neuroendocrines.
- **Les carcinomes neuroendocrines** bien différenciés sont généralement de type luminal A, les carcinomes neuroendocrines peu différenciés ou à petites cellules exprimant les récepteurs hormonaux de façon moins constante. La grande majorité des carcinomes micro-papillaires expriment les récepteurs hormonaux et certains d'entre eux surexpriment HER2. Ce type spécial appartient le plus souvent au groupe des tumeurs de type luminal B.
- **Les carcinomes papillaires**, qu'ils soient solides ou intra-kystiques, appartiennent au groupe des tumeurs de type luminal A, exprimant le RE et le RP, ne surexprimant pas HER2 et présentant un index de prolifération généralement bas [11].

Ces cas particuliers rendent compte de l'hétérogénéité et la complexité des cancers du sein, et vouloir les inclure dans une classification simplifiée est non seulement impossible mais serait très réducteur.

L'espoir n'étant alors qu'avec le développement des techniques de génétique et de leurs expressions moléculaires, on verra dans un futur proche, une classification pouvant inclure toute cette diversité et refléter les différentes présentations cliniques, pronostiques ; et débouchant sur une thérapeutique plus ciblée.

## **CHAPITRE II : ETUDE PRATIQUE**

### **I- Objectifs de l'étude**

L'objectif de l'étude est de classer les carcinomes mammaires infiltrants colligés au service de Gynécologie obstétrique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat, selon leurs profils moléculaires actuellement disponible, puis de corréler ces derniers aux caractéristiques clinico-pathologiques et thérapeutiques.

### **II- Matériels et méthodes**

#### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 24 mois de Janvier 2014 à Janvier 2016, portant sur 100 patientes atteintes de carcinome infiltrant du sein et recrutées au Service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat pour prise en charge.

L'analyse a intéressé les différentes variables clinico-pathologiques, moléculaires et thérapeutiques.

## **2. Population d'étude**

Ont été incluses dans notre étude toutes les patientes prises en charge pour un carcinome mammaire infiltrant. D'autre part, ont été exclues de l'étude les patientes atteintes de tumeurs bénignes du sein, tumeurs malignes autres que le carcinome, tumeurs in situ ou non classées du sein, de même que les patientes ayant bénéficié d'un ganglion sentinelle ou celles dont les dossiers de chirurgie manquent de données thérapeutiques.

## **3. Déroulement de l'étude**

Pour réaliser ce travail, nous avons collecté les données à partir des dossiers médicaux des cas inclus, à l'aide d'une fiche d'exploitation comprenant les paramètres clinico-pathologiques et thérapeutiques suivants : L'Age, le Statut ménopausique, le Stade Tumoral TNM, le Type histologique : luminal A, Luminal B, basal ; HER2/Neu, le Grade tumoral SBR: I, II, III, les Emboles vasculaires, L'Atteinte ganglionnaire, Les Métastases à distance, Les Récepteurs hormonaux (estrogènes et progestérone), L'Expression HER2, le Traitement chirurgical et les Traitements adjuvants : chimiothérapie/ radiothérapie/ hormonothérapie. Par ailleurs, les données sur l'expression de : Cytokeratine EGFR, KI 67, Cycline E, Cathepsine D, n'étaient pas retrouvées sur les dossiers vu que leur réalisation n'étaient pas systématique au service et se faisaient souvent sur la demande des oncologues.

## **4. Limites de l'étude**

Les limites de l'étude sont essentiellement représentées par l'échantillonnage limité et le biais de sélection. En effet, l'échantillon s'est limité à 100 cas colligés au service de Gynécologie Obstétrique à l'Hôpital Militaire Instructif Mohammed V Rabat. D'autre part, notre échantillon n'inclut pas des services « différents » ce qui aurait éventuellement apporté d'autres dimensions à nos données. Il serait intéressant de conduire d'autres recherches plus larges et multicentriques dans des contextes cliniques différents et dans d'autres spécialités afin de vérifier la transférabilité de nos résultats.

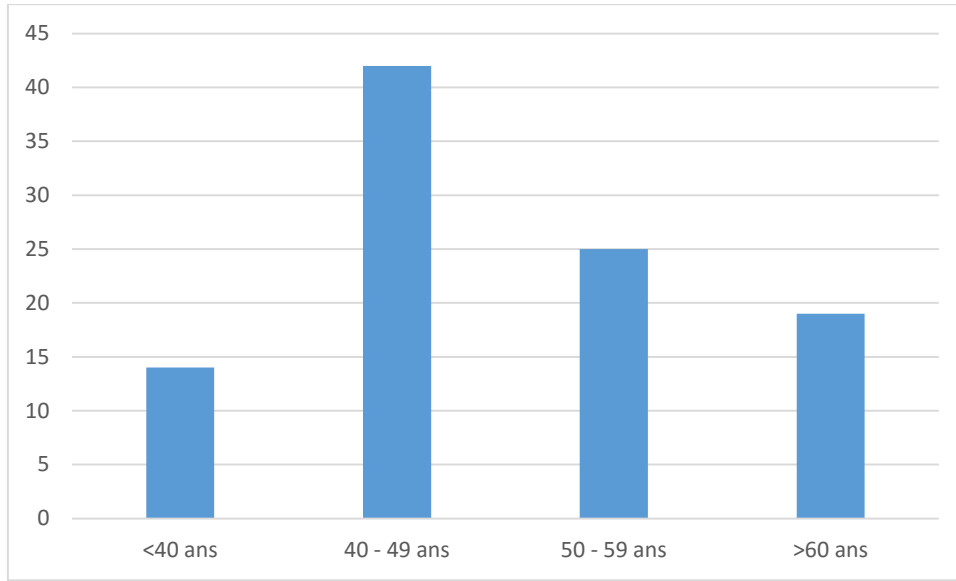
## **5. Résultats et interprétations**

### **A. Etude descriptive de l'échantillon**

Notre population d'étude était représentée par 100 cas de carcinomes mammaires infiltrants colligés au service de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV) entre Janvier 2014 et Janvier 2016.

#### **a- Répartition selon l'âge**

L'âge moyen était de 49 ans avec des extrêmes allant de 19 à 85 ans. L'étude de la distribution de la population en fonction de l'âge montre une prédominance des patientes âgées entre 40 et 49 ans (Figure N°1).

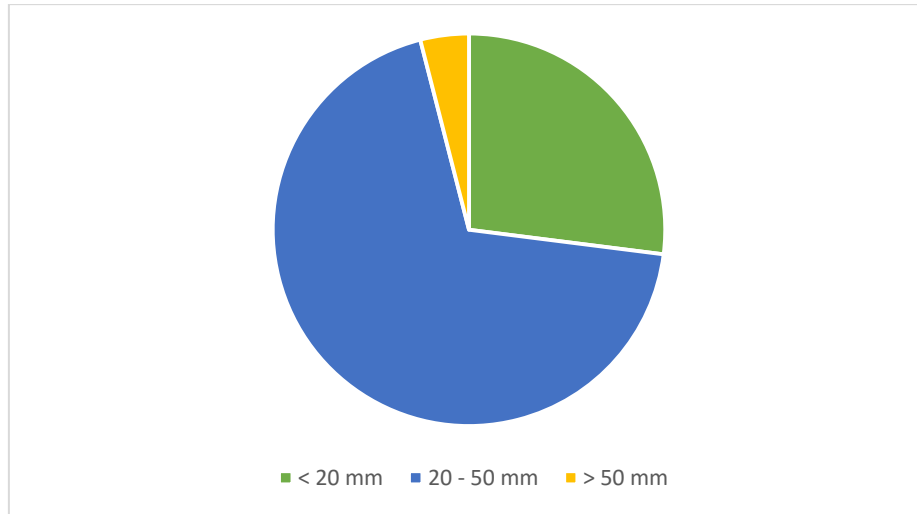


**Figure N°3 : Distribution de la population en fonction de l'âge.**

### **b- La taille tumorale**

La taille tumorale moyenne est de 29 mm avec des extrêmes allant de 4 mm à 115 mm.

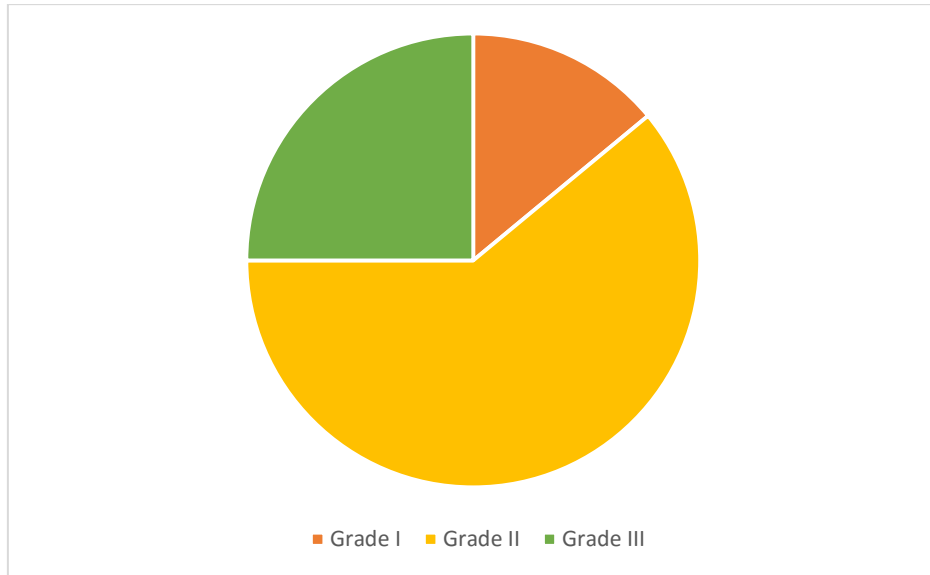
La majorité des tumeurs ont un diamètre compris entre 20 et 50 mm soit 69%, 27% des tumeurs ont un diamètre inférieur à 20 mm et 4% un diamètre supérieur à 50 mm (Figure N°4).



**Figure N°4 : Répartition selon la taille tumorale.**

### **c- Le grade SBR**

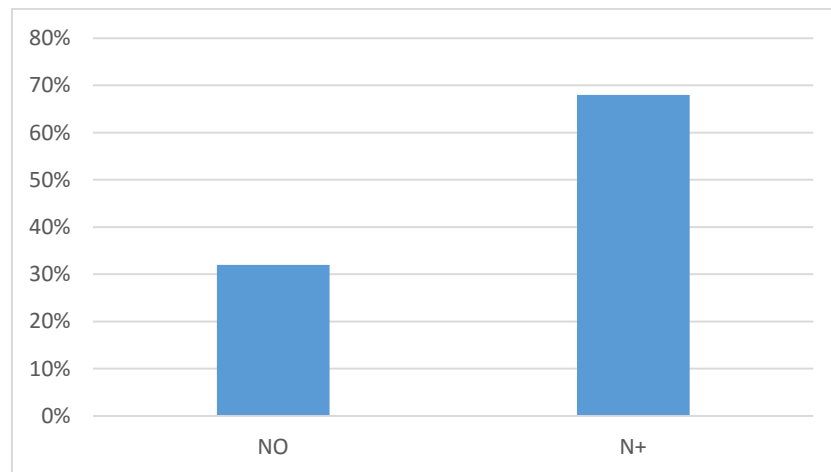
Les tumeurs de grade II de SBR se placent en première position avec un pourcentage à 61% des cas, suivies par les tumeurs de grade III à 25%, viennent ensuite les tumeurs de grade I à 14% (Figure N°5).



**Figure N°5 : Répartition selon le Grade SBR.**

#### **d- L'envahissement ganglionnaire :**

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 100% des patientes. Par ailleurs, l'étude anatomo-pathologique des ganglions a révélé que 32% des patientes étaient porteuses de ganglions sains classés N0 contre 68% classées N+ (Figure N°6).



**Figure N°6 : Répartition selon le statut ganglionnaire.**

#### **e- La présence de métastases à distance**

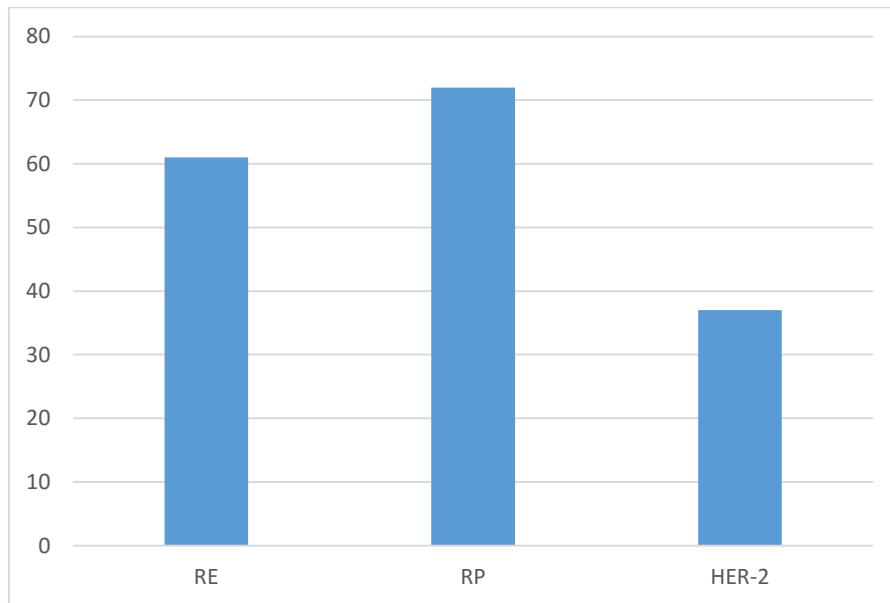
Dans cette série, 11% des cancers étaient compliqués de métastases à distance.

#### **f- Les embolies vasculaires**

Les embolies vasculaires étaient présents dans 45% des cas.

### **g- Profil d'expression des récepteurs hormonaux et de l'Her-2**

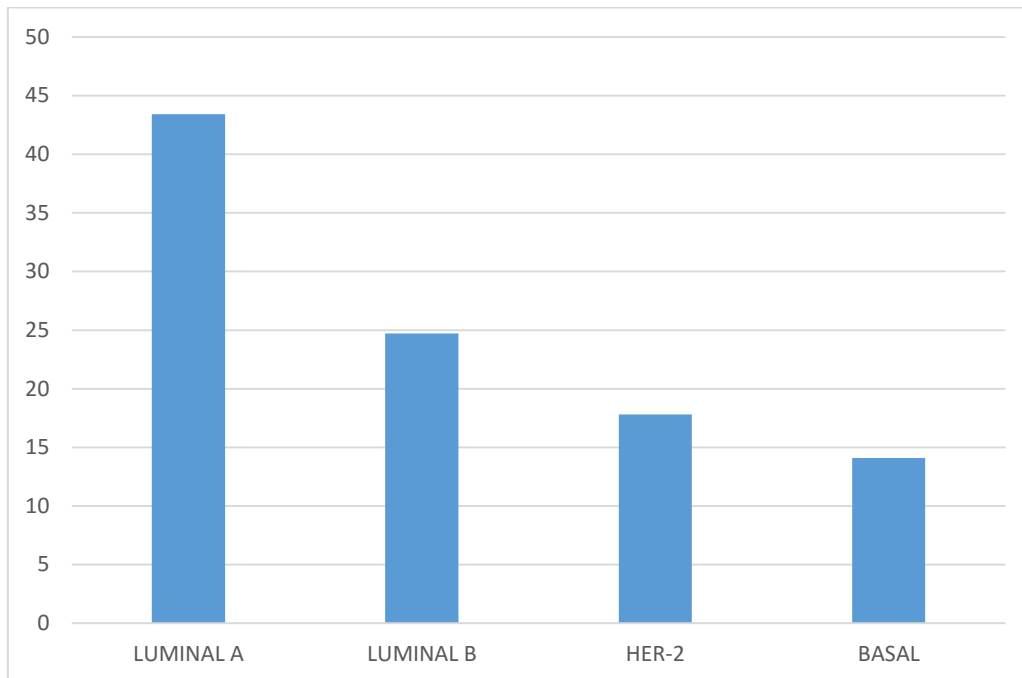
A l'étude immuno-histochimique, les cellules tumorales étaient positives dans 61% pour les récepteurs aux œstrogènes (RE), dans 72% pour les récepteurs à la progestérone (RP) et dans 37% pour l'HER-2 (Figure N°7)



**Figure N°7 : Répartition selon le profil immuno-histochimique.**

## B. Etude analytique de l'échantillon

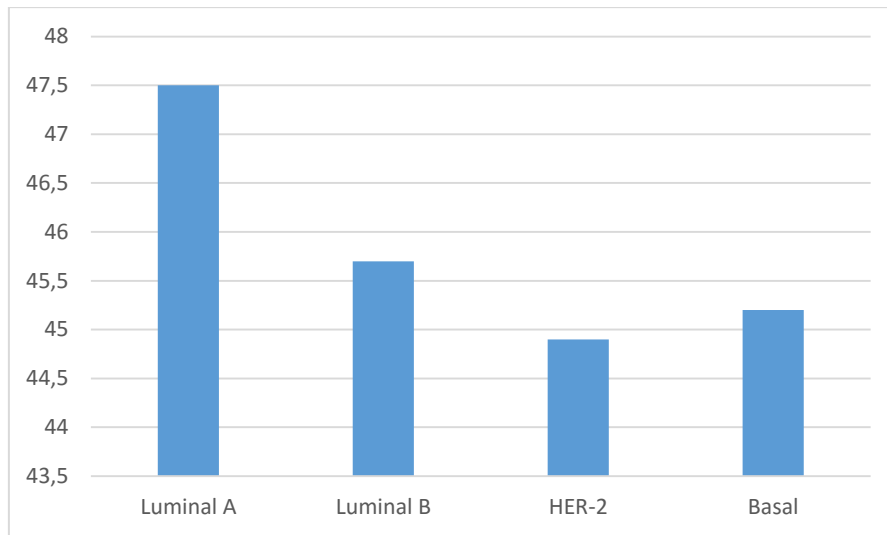
La classification moléculaire du cancer du sein a permis de répartir les cas étudiés selon 4 groupes distincts : 43,4% des tumeurs appartiennent au groupe luminal A, 24,7% au groupe luminal B, 17,8 % au groupe HER-2, 14,1% au groupe Basal (Figure N°8).



**Figure N°8 : Répartition des tumeurs selon la classification moléculaire.**

### a- Selon l'âge

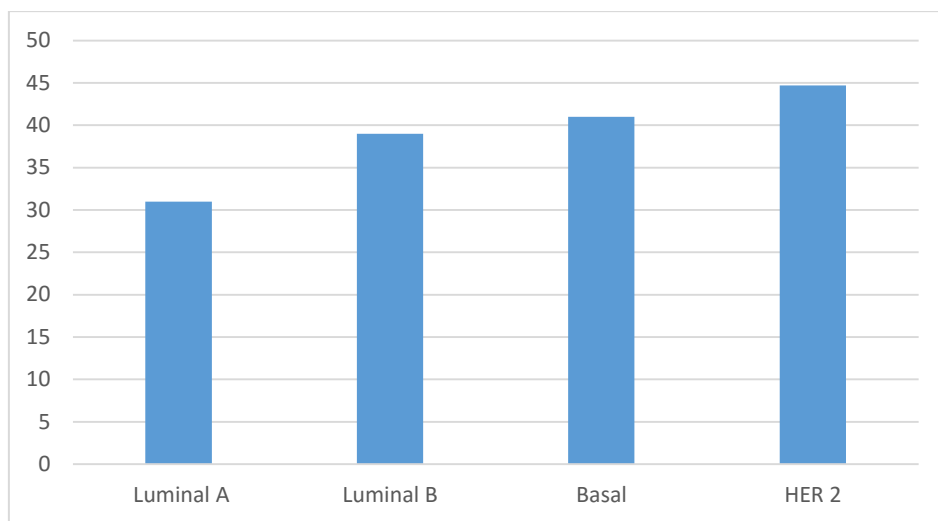
La répartition des tumeurs en fonction du type tumoral et en fonction de l'âge moyen était homogène.



**Figure N°9 : Répartition des tumeurs selon l'âge en fonction du groupe moléculaire**

### **b- Selon la taille tumorale**

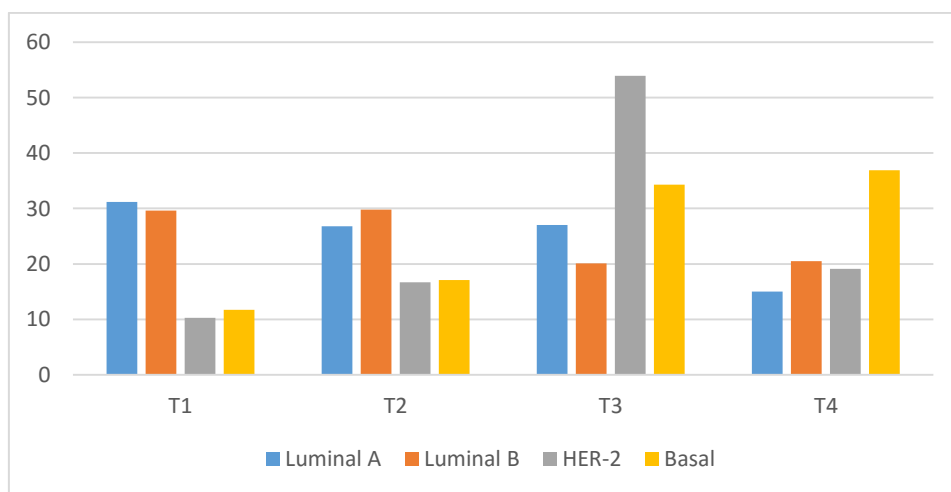
Dans notre étude, la comparaison des tailles tumorales moyennes de chaque type nous a donné de façon croissante : le type luminal A avec la plus petite taille tumorale (31 mm), suivi du type luminal B avec une taille tumorale moyenne de 39 mm, suivi de très près du type Basal avec une taille tumorale moyenne de 41 mm et enfin le type HER-2 avec une taille moyenne de 44,7 mm.



**Figure N°10 : répartition de chaque type moléculaire en fonction de la taille tumorale**

**c- Selon le stade « T » de la tumeur :**

Dans notre étude, on peut classer les types moléculaires selon le stade tumoral. Ainsi, pour les stades précoces T1 et T2, les types moléculaires étaient majoritairement des types Luminal A et B. Alors que pour les stades avancés T3 et T4, on note une prédominance du type Basal et HER2 (Figure N°11).

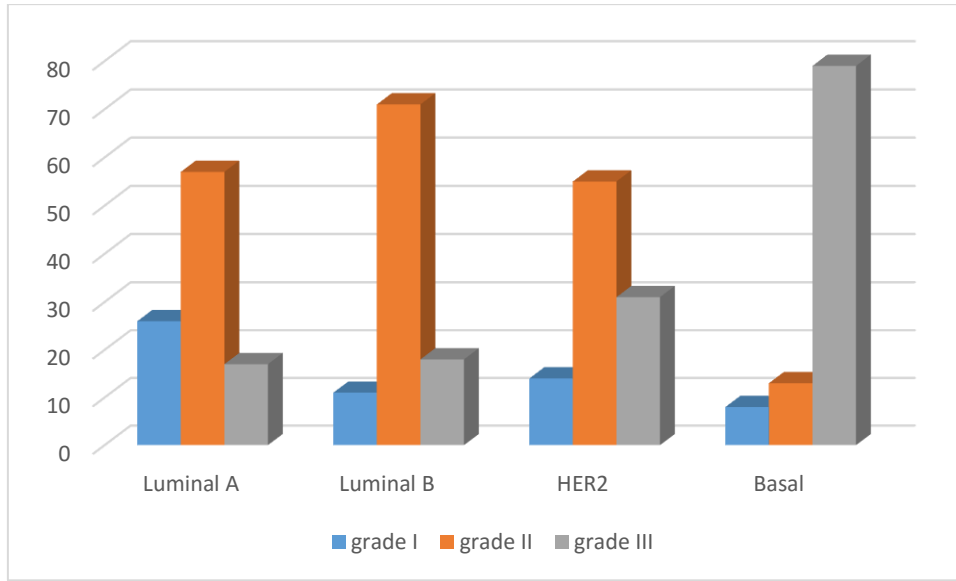


**Figure N°11: Répartition des groupes moléculaires en fonction du stade clinique T**

En effet, l'étude séparée de chaque type moléculaire a confirmé ces résultats puisque le type Luminal A et Luminal B s'associaient respectivement dans 58 % et 60% des cas aux stades précoces T1 et T2. Alors que le groupe HER s'associait plus fréquemment au stade T3 (54%) et un peu moins au T4 (19%). Par contre le groupe Basal s'associait d'une façon quasi-équivalente aux stades T3 (34%) et T4 (37%).

#### **d- Selon le grade histologique SBR :**

Les tumeurs appartenant aux groupes luminal A et B présentaient le plus bas grade SBR tandis que la majorité des tumeurs de type Basal présentaient un haut grade SBR. Alors que le type HER-2 présentait majoritairement un grade intermédiaire (Figure N°12).



**Figure N°12 : Répartition des types moléculaires selon le Grade histologique.**

**e- Selon le grade histologique d'Elston Ellis :**

Dans cette étude, les carcinomes non spécifique et lobulaire correspondaient majoritairement à des tumeurs de type luminal A. Le reste des types tumoraux correspondaient majoritairement aux tumeurs de type Basal. Par ailleurs, on note une prédominance des tumeurs bien différenciées dans le type Luminal A suivi du Luminal B, contre une prédominance des tumeurs peu ou pas différenciées dans le type Basal suivi du type HER-2, ce qui concorde avec leur agressivité (Tableau N°5).

	<b>Peu ou pas différencié</b>
type luminal A	22,8

type luminal B	38,7
type HER-2	60,5
type Basal	72,1

**Tableau N°5 : Répartition des types moléculaires selon le degré de différenciation.**

**f- Selon la présence d'emboles vasculaires :**

Dans notre étude, la présence ou l'absence d'emboles vasculaires ne s'est pas révélée synonyme d'un type spécifique. Par ailleurs, leurs fréquence était plus marquée dans le type HER-2 (Tableau N°6).

emboles vasculaire	présence (en%)
type luminal A	48
type luminal B	51
type HER-2	65
type Basal	59

**Tableau N°6 : Répartition des types moléculaires selon les emboles vasculaires.**

**g- Selon l'envahissement ganglionnaire :**

Les tumeurs HER-2 et Basal présentaient les plus hauts taux d'envahissement ganglionnaire avec respectivement des pourcentages à 79 et 73% contrairement aux tumeurs de type luminal A et B dont les pourcentages correspondaient respectivement à 42et 59 %, ce qui suggère leur potentiel de malignité.

#### **h- Selon la présence de métastases à distance :**

Notre étude a révélé que le groupe moléculaire concerné par le plus grand taux de métastases à distance était le type Basal (93%) contrairement au type luminal A (3%) qui est caractérisé par le plus faible taux de métastases, ce ci concorde avec les données de la littérature (Tableau N°7).

Métastases à distance	présence (en%)
type luminal A	3
type luminal B	27
type HER-2	39
type Basal	93

**Tableau N°7 : Répartition des types moléculaires selon les métastases à distance.**

#### **i- Selon le type de chirurgie :**

Pour les cas inclus dans notre étude, ils ont pour la plupart bénéficié d'une chirurgie radicale, ceci serait en rapport avec la sélection des dossiers des interventions de « Patey » qui étaient facilement retirés des archives. Par ailleurs, on note que la chirurgie n'était pas faisable d'une façon significativement plus importante dans les types HER-2 et Basal en rapport avec la fréquence des métastases à distance.

L'indication opératoire est plus basée sur le stade clinique TNM que sur le profil immunohistochimique.

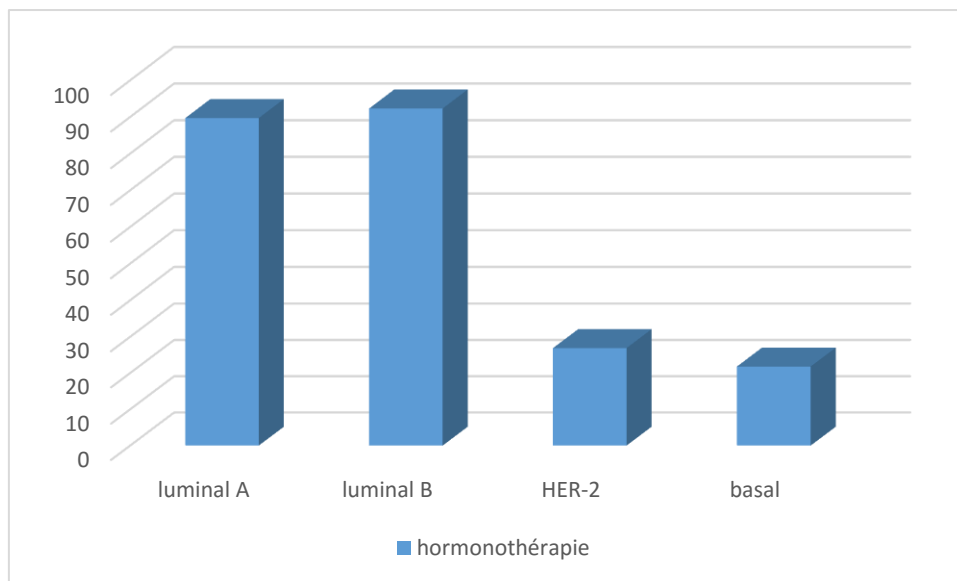


### **j- La chimiothérapie :**

Selon notre étude, la chimiothérapie était fréquemment indiquée : pour la totalité des tumeurs Basal et HER2 alors qu'un tiers des patientes du groupe Luminal A et du groupe Luminal B n'ont pas bénéficié de chimiothérapie, ceci suggère l'intérêt d'affiner les indications par les nouveaux marqueurs.

### **k- L'hormonothérapie :**

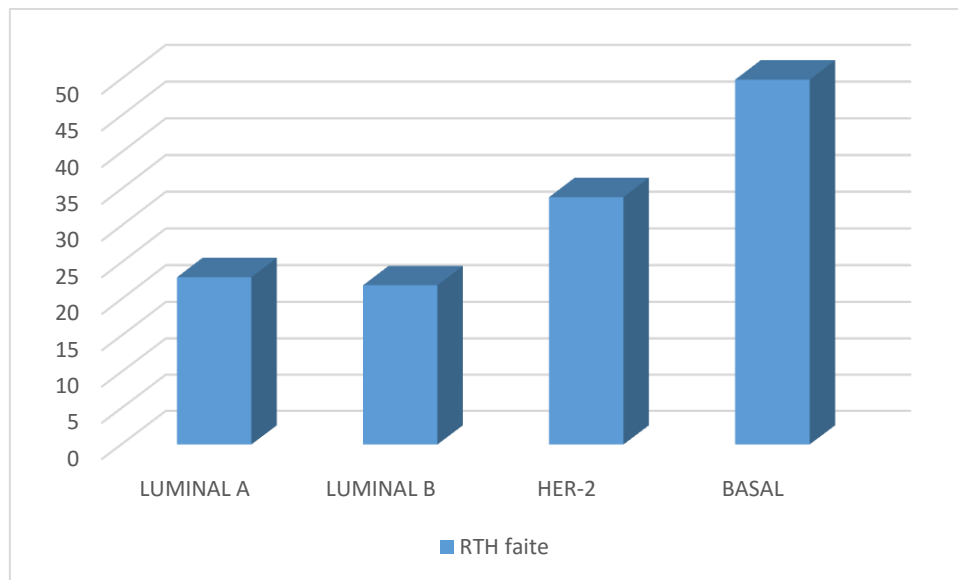
Selon notre étude, les types Luminal A et B, hormonosensibles, ont bénéficié de l'hormonothérapie alors que les types Basal et HER-2, formes non hormonosensibles, n'en ont pas reçu(FigureN°13).



**Figure N°13 : Répartition des groupes moléculaires en fonction de l'utilisation de l'hormonothérapie.**

## 1- La radiothérapie :

Selon les données de l'étude, les types : Luminal A et B étaient les moins irradiés parce qu'ils étaient pris en charge à des stades plus précoces. Alors que le type Basal et HER-2 s'associaient plus fréquemment à la radiothérapie ce qui témoignerait de leur potentiel d'envahissement locorégional (Figure N°14).



**Figure N°14 : Répartition des groupes moléculaires en fonction de l'utilisation d'une radiothérapie.**

Type moléculaire/ Caractéristiques	Luminal A (43,4%)	Luminal B (24,7%)	HER neu (17,8%)	Basal (14,1%)	P IC 95
<b>Moyenne d'Age</b>	47,5	45,7	44,9	45,2	
<b>Statut ménopausique</b>					<b>0,08</b>
Oui	61,2%	52,9%	63,9%	56%	
Non	38,8%	47,1%	36,1%	44%	
<b>Taille tumorale moyenne</b>	31 mm	39 mm	44,7 mm	41 mm	<b>0,038</b>
<b>Stade clinique de la tumeur :</b>					
T1	31,2%	29,6%	10,3%	11,7%	
T2	26,8%	29,8%	16,7%	17,1%	<b>0,004</b>
T3	27%	20,1%	53,9%	34,3%	
T4	15%	20,5%	19,1%	36,9%	
<b>Statut ganglionnaire :</b>					
(+)	42%	59%	79%	73%	<b>0,003</b>
(-)	58%	31%	21%	27%	

<b>Statut métastatique :</b>					
(+)	3%	27%	39%	93%	<b>0,02</b>
(-)	97%	73%	61%	7%	
<b>Grade SBR :</b>					<b>0,007</b>
I	26%	11%	14%	8%	
II	57%	71%	55%	13%	
III	17%	18%	31%	79%	
<b>Degré de différenciation:</b>					<b>0,01</b>
Bien ou moyennement différencié	77,2	61,3	39,5	27,9	
Peu ou pas différencié	22,8	38,7	60,5	72,1	
<b>Embols vasculaires :</b>					<b>0,001</b>
(+)	48%	51%	65%	59%	
(-)	52%	49%	35%	41%	
<b>Récepteurs aux œstrogènes :</b>					
(+)	94,4%	93,7%	0%	0%	
(-)	5,6%	6,3%	100%	100%	

<b>Récepteurs à la progestérone:</b>					
(+)					
(-)	71,9%	78,2%	0%	0%	
indéterminé	28,1%	21,8%	100%	100%	
<b>HER :</b>					
(+)	0%	100%	100%	0%	
(-)	100%	0%	0%	100%	
<b>Chirurgie :</b>					
Radicale	74%	73,5%	69,2%	71,7%	
Conservatrice	18%	11,6%	5%	7,8%	
Non faite	8%	14,9%	25,8%	20,5%	
<b>Chimiothérapie:</b>					
Oui	71,2%	73,9%	87,4%	85,9%	
Non	28,8%	26,1%	12,6%	14,1%	
<b>Radiothérapie :</b>					
Oui	23%	21,9%	33,9%	49,9%	
Non	77%	78,1%	66,1%	50,1%	
<b>Hormonothérapie :</b>					

Oui	89,7%	92,3%	26,9%	21,8%	
Non	10,3%	7,7%	73,1%	78,2%	

**Tableau N° 8 : Tableau récapitulatif des différentes variables étudiées avec analyse statistique comparative entre les différents sous-groupes moléculaires**

## **CHAPITRE III : DISCUSSION**

### **I- Généralités**

En cancérologie mammaire, les indications de traitement médical sont souvent posées sur la gravité de la maladie et non sur la prédiction d'efficacité d'un traitement. Toutefois, deux types de molécules échappent à cette logique : les traitements à visée hormonale et les thérapies ciblées sur l'antigène Her 2 qui dépendent de la présence d'une cible potentielle.

Pour les décisions de chimiothérapies cytotoxiques, une évaluation pronostique de la maladie à la fois anatomique, biologique et clinique est nécessaire.

Deux types de modèles de décision existent :

Le premier est simple et unifactoriel. C'est celui du groupe de St-Gallen qui retient les critères de gravité suivants :

- L'âge d'atteinte par la maladie < 35 ans
- La présence d'emboles vasculaires dans la tumeur
- Les ganglions axillaires envahis. Deux stades de gravité : < 4 N+ et >4 N+
- La taille lésionnelle > 2 cm
- Le grade SBR 2 ou 3
- L'absence de récepteurs à l'estradiol
- La surexpression Her 2.

Le second modèle de décision offre le double avantage de la simplicité et de la gratuité d'utilisation : l'outil « Adjuvant Online » souffre cependant de nombreuses limites liées à la nature disparate et inégale des données compilées et donne des informations fausses dans les deux sens.

L'introduction d'autres critères (Ki 67, dosage d'uPA/PAI-1) pose d'autres problèmes qui ne semblent pas devoir être résolus dans un avenir proche.

Sur de telles bases, l'homogénéité des décisions est illusoire. En effet, Le même dossier difficile confié à plusieurs réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) peut aboutir à des recommandations thérapeutiques différentes. Au sein d'une même RCP, il existe une variabilité non négligeable [62]. En effet, l'indication de chimiothérapie adjuvante est portée sur l'analyse des facteurs clinicopathologiques classiques et décidée en RCP sur les recommandations des conférences de consensus (St-Gallen, St-Paul-de-Vence. . .). Parallèlement, au cours de la dernière décennie, les profils d'expression ont permis de définir des tumeurs de pronostic différent, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques adaptées au profil tumoral, et même à une prédiction de la réponse ou non-réponse à la chimiothérapie. Par exemple, chez les patientes « à bon pronostic », sans envahissement ganglionnaire, avec tumeur R+ et de grade II (type luminal A et B), le grade génomique haut (gènes associés à la prolifération et à la régulation du cycle cellulaire, Ki67 élevé) et le grade génomique bas permettent alors de valider ou de récuser l'indication d'une chimiothérapie [63].

En effet, la classification anatomoclinique est insuffisante pour connaître le pronostic d'un cancer mammaire invasif et choisir les traitements adjuvants les plus adaptés. Les nombreuses signatures et tests qui ont vu le jour grâce à

l'extraordinaire développement des outils de biologie moléculaire contribuent à améliorer le diagnostic, mais leur apport réel en pratique clinique reste à démontrer. Bien que la validation de ces tests soit encore sujette à des critiques [64].

L'introduction des éléments de la classification moléculaire est récente dans notre pratique, en début 2015, lors des premières RCP, les divergences étaient importantes : nous avions du mal à nous défaire des habitudes et la chimiothérapie était proposée à une majorité de patiente. Ce n'est qu'avec le temps que la classification moléculaire a pris le dessus et est actuellement la base de prescription. C'est dans cette optique que notre étude a été menée afin de définir l'état des lieux dans notre population et ses applications en pratique.

## **II- Valeur pronostique de la classification moléculaire**

Les différents consensus internationaux, ont identifié plusieurs facteurs pronostiques dans le cancer du sein : l'âge, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'infiltration lymphovasculaire, le degré de différenciation selon Scarff Bloom et Richardson (grades I à III), la présence des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone, et la surexpression de HER2. Les facteurs histopronostiques, en particulier l'hormonosensibilité et le statut HER2 de la tumeur, sont devenus les déterminants de l'attitude thérapeutique post-chirurgie au détriment de l'ancienne classification TNM. Ils permettent une approche individualisée dans le traitement du cancer du sein en sélectionnant le traitement le plus efficace correspondant à un type particulier de cancer mammaire.



## 1. Corrélation de la classification biologique avec les facteurs pronostiques classiques

Type moléculaire/ Caractéristiques	Luminal A	Luminal B	HER Neu	Basal	P IC 95
<b>Stade clinique de la tumeur :</b>					
T1	31,2%	29,6%	10,3%	11,7%	
T2	26,8%	29,8%	16,7%	17,1%	<b>0,004</b>
T3	27%	20,1%	53,9%	34,3%	
T4	15%	20,5%	19,1%	36,9%	
<b>Statut ganglionnaire :</b>					
(+)	42%	59%	79%	73%	<b>0,003</b>
(-)	58%	31%	21%	27%	
<b>Statut métastatique :</b>					
(+)	3%	27%	39%	93%	<b>0,02</b>
(-)	97%	73%	61%	7%	

<b>Grade SBR :</b>					<b>0,007</b>
I	26%	11%	14%	8%	
II	57%	71%	55%	13%	
III	17%	18%	31%	79%	
<b>Degré de différenciation:</b>					<b>0,01</b>
Bien ou moyennement différencié	77,2	61,3	39,5	27,9	
Peu ou pas différencié	22,8	38,7	60,5	72,1	
<b>Emboles vasculaires :</b>					<b>0,001</b>
(+)	48%	51%	65%	59%	
(-)	52%	49%	35%	41%	

## 2. Applications pronostiques liées à la classification moléculaire

### A. Tumeur Luminal

Ce groupe comprend des tumeurs RE+ dont l'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales luminales dont le profil immunohistochimique est caractérisé par l'expression de CK8/18 et CK19 qui comprend des tumeurs de faible grade avec les formes histologiques particulières : cribriforme, mucineux, lobulaire et carcinomes canaux infiltrants de grade histo-pronostique I et II.

Certaines études distinguent deux groupes : luminal A avec le pronostic le plus favorable et luminal B avec un pronostic moins bon que celui du groupe luminal A [65].

### **a- Tumeurs lumineales A**

Le sous-groupe luminal A, est caractérisé par un meilleur pronostic (30 % de risque de récurrence et 25 % de décès à 15 ans). En ce qui concerne le risque de décès, alors qu'il est assez faible après 5 ans, de l'ordre de 10 %, il augmente considérablement jusqu'à atteindre 50 % à 15 ans.

Dans notre étude, le sous type Luminal A, représenté à 43,4%, correspondaient aux meilleures présentations en terme de stade TNM : fréquence des stades T1 à 31,2 %, T2 à 26,8 % ( $p= 0,004$ ), No à 58% ( $p= 0,003$ ), M0 à 97% ( $p= 0,02$ ). Alors que le SBR II et III étaient prédominants dans notre série 57 et 17% respectivement ( $p= 0,007$ ). Par ailleurs, on note une fréquence des formes bien et moyennement différenciées à 77,2 % ( $p= 0,01$ ). Alors que les embolies vasculaires étaient présents dans 48% ( $p= 0,001$ ).

### **b- Tumeurs lumineales B**

Ce sous-groupe dans notre étude. La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute de 19 (IC 95 %), par rapport aux tumeurs

luminales de faible prolifération [66]. Le pronostic de ce groupe ressemble à celui du groupe « Erb-B2 » : le risque de récurrence est très important dès 5 ans avec une probabilité de 45 % de récurrence puis évolue jusqu'à 65 % à 15 ans [67].

Dans notre étude le sous type Luminal B correspondaient à une présentation moins bonne que le luminal A en terme de stade TNM : fréquence des stades avancés T3 et T4 à 40,6 % (p= 0,004), N+ à 59% (p= 0,003), M+ à 27% (p= 0,02). Alors que le SBR II et III étaient prédominants dans notre série à 89 % (p= 0,007). Par ailleurs, on note une fréquence des formes bien et moyennement différenciées à 61,3 % (p= 0,01). Alors que les embolies vasculaires étaient plus fréquents que le luminal A à 51% (p= 0,001).

Ces sous-types : Luminal A et B étaient les moins irradiés. Par ailleurs, ils étaient hormonosensibles, ont pu bénéficier alors de l'hormonothérapie.

## **B. Tumeur basal-like : un pronostic sombre**

L'expression des cytokératines 5/6 et du récepteur à l'EGF (HER1) en immunohistochimie, définissant le groupe de tumeurs BL, a un pronostic particulièrement péjoratif [15]. Les tumeurs BL sont le plus souvent plus volumineuses, de grade tumoral élevé (75-100 % sont de grade 3), et avec une faible différenciation. Différentes études ont ainsi montré que l'expression des marqueurs basaux (CK5/6, CK14, CK17 ou EGFR) était associée à un plus mauvais pronostic quelle que soit l'expression des RH.

Le pronostic des tumeurs BL serait encore plus péjoratif au sein du groupe des CSTN. L'association de mutations de BRCA1 et du phénotype BL est maintenant bien décrite. Il a été suggéré que la présence d'une mutation BRCA1 serait un facteur de bon pronostic pour ces tumeurs car pourvoyeuse d'une plus grande chimio-sensibilité [68].

Dans notre étude le sous type BL correspondaient à une présentation plus sévère que le luminal en terme de stade TNM : fréquence des stades avancés T3 et T4 à 71,2 % (p= 0,004), N+ à 73% (p= 0,003), M+ à 93% (p= 0,02). Alors que le SBR II et III étaient prédominants dans notre série à 92 % (p= 0,007). Par ailleurs, on note une fréquence des formes peu ou indifférenciées à 72 % (p= 0,01). Alors que les embolies vasculaires étaient plus fréquents que le luminal à 59% (p= 0,001).

### **C. Tumeurs “triple négatif”**

Elles sont (RE- RP- HER2-) et comprennent un grand nombre de tumeurs de type basal. Il n'y a toutefois pas de superposition complète entre ces deux groupes. Ces tumeurs “triple négatives” ont un pronostic particulièrement mauvais en comparaison aux tumeurs hormonosensibles ou avec surexpression d'HER2. Elles se déclarent chez des patientes plus jeunes, le plus souvent non ménopausées. Lors du diagnostic, elles sont habituellement de haut grade avec des tumeurs plus volumineuses et avec un profil plus agressif : faible expression de BCL2 (tumeurs BL), forte expression de p53 et Ki67 élevé.

### **⇒ Risque de récurrence locorégionale**

La corrélation entre le statut TN et une augmentation du risque de récurrences locorégionales reste débattue. Cependant, même si certains auteurs tel qu'Haffty ne constatent pas de majoration du risque de récurrences locorégionales mais bien un sur-risque d'évolution métastatique, un faisceau croissant de données cliniques évoque le contraire.

### **⇒ Risque de métastase à distance**

Dans l'étude de cohorte de Toronto ayant étudié le devenir de 1 601 patientes atteintes d'un cancer du sein, 180 patientes étaient atteintes d'un cancer TN. Comparativement aux autres sous-types tumoraux, elles présentaient un plus fort risque de récurrences métastatiques (HR 2,6 ; IC 2,0-4,5,  $p < 0,0001$ ) et de décès (HR 3,2 ; IC 2,3-4,5,  $p < 0,001$ ). En revanche, ce sur-risque était maximal dans les 5 premières années du suivi.

Comparativement aux autres sous-types tumoraux, les tumeurs TN donnent plus fréquemment des métastases viscérales, notamment hépatiques et cérébrales, peut-être moins de métastases osseuses et très peu de métastases séreuses.

Le pronostic des métastases cérébrales est plus sombre dans les cancers du sein TN que pour les autres tumeurs mammaires.

Après cette période de 3 à 5 ans, le risque de rechute diminue. Au final, les survivantes à long terme (au-delà de 10 ans) dans la population TN ou BL pourraient avoir une survie comparable à la population non-TN ou non-BL.

Il apparaît donc qu'en tant que groupe, les tumeurs TN et BL ont un pronostic péjoratif; cependant, le pronostic devrait être évalué au sein des différents sous-types répondant à la définition de CSTN.

Notre étude a révélé que le groupe moléculaire concerné par le plus grand taux de métastases à distance était le type Basal (93%) contrairement au type luminal A (3%) qui est caractérisé par le plus faible taux de métastases.

## **D. Tumeur HER2**

Ce groupe est le plus souvent défini comme incluant toutes les tumeurs HER2+. Leur phénotype est HER2+, CK8/18/19+. Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des canaux infiltrants de grades II et III [65].

Plusieurs études ont établi la relation entre l'expression de l'HER-2 et le mauvais pronostic des cancers du sein, la survie à 5 ans est estimée à 62.1% [66]. En plus, l'expression de cet oncogène est associée avec une résistance à l'hormonothérapie et notamment le tamoxifène.

Dans notre étude le sous type HER2 correspondaient à une présentation plus sévère que le luminal et basal like en terme de stade TNM : fréquence des stades avancés T3 et T4 à 73 % (p= 0,004), N+ à 79% (p= 0,003). Par ailleurs, les formes métastatiques étaient inférieures à celles du BL M+ à 39% (p= 0,02).

Alors que le SBR II et III étaient moins prédominants que le BL dans notre série à 86 % ( $p= 0,007$ ), de même que celles formes peu ou indifférenciées à 60,5 % ( $p= 0,01$ ) contrairement aux emboles vasculaires qui étaient plus fréquents que le BL à 65% ( $p= 0,001$ ).

Dans notre étude, les tumeurs basal-like et tumeurs HER 2se sont associés fréquemment à la radio-chimiothérapie témoignant du potentiel de leur envahissement locorégional et général. Alors que leur caractère non hormono-sensible reflétait leur potentiel d'agressivité.

### **E. Taux de Ki67**

Une forte expression de Ki67 permettrait d'isoler un sous-groupe de plus mauvais pronostic. Dans une étude sur 105 patientes atteintes d'une tumeur du sein TN et bénéficiant d'une chimiothérapie néoadjuvante, Keam *et al.* montraient qu'un Ki67 supérieur à 10 %, bien qu'associé à un taux plus élevé de réponses complètes à la chimiothérapie, était significativement associé à des survies sans récurrence et des survies globales plus courtes ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,019$ ).

Ce taux n'a pas été pris en compte dans notre étude car il nécessite une prescription spéciale et n'est pas réalisé systématiquement chez toutes nos patientes.

## **F. p53, BCl2 et récepteur aux androgènes**

Plusieurs études ont mis en évidence une valeur pronostique péjorative de la surexpression de p53. Chez les patientes TN, l'expression de p53 apparaît comme un facteur pronostique péjoratif avec une survie sans récurrence et une survie globale significativement diminuées ( $p = 0,013$  et  $p = 0,049$ , respectivement).

La faible expression de Bcl2 et l'absence d'expression du récepteur aux androgènes sont aussi identifiées comme des facteurs de mauvais pronostic [65].

## **III- Applications thérapeutiques liées à la biologie tumorale**

### **1. Place des thérapies ciblées**

Autrefois considérées comme des méthodes lourdes, délicates et difficilement reproductibles, les approches moléculaires ont considérablement évolué, ce qui représente un atout capital quant à leur application clinique. Il est aussi fort probable que l'analyse protéomique pourrait se généraliser rapidement en clinique au cours des prochaines années, ce qui pourrait constituer un outil majeur dans le diagnostic des cancers mammaires, le pronostic, le suivi post-thérapeutique et l'appréciation de l'efficacité des traitements. L'application clinique future des biomarqueurs individuels ou regroupés sous forme de panels (profils protéiques) [93].

#### **a- Trastuzumab**

Le trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), anticorps monoclonal anti-HER2, administré en association à la chimiothérapie, est à l'origine d'un net avantage en survie dans les cancers du sein sur-exprimant HER2. En effet, il permet d'inhiber la fixation de Her2/neu sur son récepteur. Ce traitement est administré en situation adjuvante chez des patientes atteintes de cancers mammaires et permet de diminuer le risque de rechute à deux ans de 36 % mais n'augmente pas, cependant, la survie globale. L'utilisation de l'Herceptin<sup>®</sup> dans le traitement du cancer du sein métastatique en association avec la chimiothérapie montre une amélioration du taux de survie chez les patientes [93].

Plusieurs études de phase II ont évalué le trastuzumab en association à la chimiothérapie néo-adjuvante dans des CSLA HER2-positifs, incluant des CSI avec des résultats prometteurs en terme de pCR (jusqu'à 55 %)[79,80]. L'essai randomisé de phase III de NOHA comparait, dans des CSLA, une chimiothérapie séquentielle par doxorubicine-paclitaxel×3 puis paclitaxel×3 puis CMF×3 avec trastuzumab(n = 115) ou sans trastuzumab (n = 113) ; une population HER2-négative (n = 99) servait de contrôle. La pCR, mais également la survie sans événement étaient nettement en faveur du bras trastuzumab [81]. Dans le sous-groupe de 76 CSI inclus, dont 62 HER2-positifs, le taux de pCR était de 55 % dans le bras chimiothérapie plus trastuzumab versus 19 % dans le bras chimiothérapie sans trastuzumab, avec également un bénéfice en SSP.

#### **b- Lapatinib :**

Le lapatinib est un inhibiteur oral de la tyrosine kinase d'HER2, mais également d'EGFR, dont l'expression semble être associée à un plus mauvais pronostic dans les CSI [82]. Son efficacité a été démontrée dans les CS métastatiques HER2-positifs, après échec du trastuzumab, en association à la capécitabine [83]. En monothérapie, chez des patientes présentant un CSI déjà prétraitées, le lapatinib induisait un taux de réponse objective de 50 % chez les 30 patientes présentant une surexpression d'HER2, mais de seulement 7 % chez les patientes HER2-négatifs et EGFR-positifs [84]. L'association docétaxel-lapatinib a été évaluée dans une population de CSLA, incluant des CSI. Le taux de pCR dans la population globale était de 25 % [85].

### **c- Double blocage :**

#### **⇒ L'association lapatinib- trastuzumab :**

En situation néo-adjuvante, l'étude NEO-ALTTO a testé l'association lapatinib-trastuzumab en combinaison à la chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire dans des cancers du sein localisés HER2-positifs et a montré un bénéfice en terme de pCR par rapport à la combinaison lapatinib-paclitaxel ou trastuzumab-paclitaxel [86]. Cependant, les CSI n'étaient pas éligibles dans cet essai.

#### **⇒ L'association trastuzumab-pertuzumab :**

Plus récemment, un second anticorps anti-HER2, le pertuzumab, qui s'oppose aux phénomènes de dimérisation entre HER2 et les autres membres de la famille

EGFR et notamment HER3, en association avec le trastuzumab a été testé dans l'étude NEOSPHERE, qui concernait des cancers du sein HER2-positifs traités par chimiothérapie préopératoire et incluait des CSI (n = 29), la combinaison trastuzumab-pertuzumab associée à une chimiothérapie par docétaxel a démontré une augmentation de la pCR, par rapport aux associations docétaxel-trastuzumab et docétaxel-pertuzumab [87]. Les données de survie ne sont pas disponibles, mais compte-tenu du lien fort entre pCR et survie dans le sous-type HER2, l'association docétaxel-trastuzumab-pertuzumab a été approuvée par la FDA en 2013 pour le traitement néo-adjuvant des CSHER2-positifs [87].

#### **d- Les anti-angiogéniques :**

Le bévacicumab (Avastin<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal anti-VEGF, a été évalué en néo-adjuvant chez 21 CSLA, dont 20 CSI, permettant d'obtenir 67 % de réponse clinique partielle [88]. En effet, Il entraînerait une régression des vaisseaux sanguins et un arrêt de la croissance tumorale[93].

Plus récemment, deux études randomisées comparatives ont examiné l'impact du bévacicumab en néo-adjuvant en association à une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes dans des cancers du sein non métastatiques HER2-négatifs, une seule incluant des CSI. Dans les deux cas, le bévacicumab était associé à une augmentation significative de la pCR de 28 à 34 %.

Deux études de phase II, spécifiquement dédiées aux CSI, évaluent l'association du bévacicumab à une chimiothérapie néo-adjuvante standard pour les CSI HER2-négatifs (Beverly 1) ou à une chimiothérapie néo-adjuvante à base de

trastuzumab pour les CSI HER2-positifs (Beverly 2), non métastatiques. Dans les deux essais, le critère de jugement principal était le taux de pCR [89,90]. Dans l'étude Beverly 2 (CSI HER2-positifs), 52 patientes ont été incluses. Le taux de pCR était de 63,5 %, et le taux de réponse clinique de 98 %. Les complications postopératoires notables incluaient lymphocèles (29 %) et troubles de cicatrisation (10%). En ce qui concerne la survie à trois ans, la SSP atteint 67,8% et la SG 89,8 % [91]. Dans l'étude Beverly 1 (CSI HER2-négatifs), 101 patientes ont été incluses. Le taux de pCR observé est de 27 %. Les données de survie ne sont pas encore disponibles [92].

## **2. Letraitement hormonal adjuvant :**

D'une manière analogue à HER-2/neu, une surexpression du récepteur d'estrogène (RE) a été également observée dans le cancer du sein. Ce marqueur représente, actuellement, une cible privilégiée de l'hormonothérapie, qui agit soit par arrêt de la sécrétion du ligand ectrogénique, soit par interférence avec l'interaction ligand-récepteur. Cette cible continue de faire l'objet d'intenses recherches visant à inhiber la prolifération tumorale [93].

### **⇒ Patiente non ménopausée ou en aménorrhée chimio-induite :**

Proposition d'un traitement antihormonal de cinq ans minimum pouvant être prolongé après discussion avec la patiente en cas de cancer pN+ ou pN0 et facteurs de mauvais pronostic. Traitement par tamoxifène pouvant être relayé

par un inhibiteur de l'aromatase en cas d'aménorrhée chimio-induite persistante au-delà de deux ans sans autre raison médicale.

### **⇒ Patiente ménopausée :**

Proposition d'un traitement antihormonal de cinq ans minimum pouvant être prolongé après discussion avec la patiente en cas de cancer pN+. Traitement initial par inhibiteurs de l'aromatase d'une durée de 5 ans pouvant être réduite à 2-3 ans en cas de problème de tolérance avec relais par du tamoxifène.

Une ostéodensitométrie sera proposée avant un traitement par inhibiteurs de l'aromatase.

L'intérêt d'un traitement adjuvant par bisphosphonates sera discuté en RCP au cas par cas pour les patientes ménopausées ayant un cancer luminal [78].

## **3. Place de la chimiothérapie**

### **A. En situation adjuvante**

Elle va dépendre des sous-groupes pronostiques :

#### **a- Cancers du sein HER2 +++ et/ou FISH/CISH amplifié**

Pour les cancers pT1a NO : en l'absence de consensus pour ces tumeurs l'indication de chimiothérapie et/ou de trastuzumab seront discutés au cas par cas en RCP en fonction du rapport bénéfice/risque attendus.

Pour les cancers pT1b à pT3 et pN0 à pN3, il existe une indication de chimiothérapie et de trastuzumab.

En cas de cancer HER2+++ (et/ou FISH/CISH amplifiée), mais également RH positif, le traitement antihormonal propose sera le même que celui des patientes lumineales B.

#### **b- Cancers du sein luminaux (RH+) :**

Pour les cancers luminaux A (RE +++ et RP +++, grade I ou II et Ki67 inférieur à 15-20% et/ou prolifération faible, une chimiothérapie est recommandée dans une de ces situations :

- pN2 ou +

- pN1 et pT2 ou +

- pN0 et pT $\geq$  3cm

- S'il existe d'autres facteurs de risque comme un risque élevé déterminé par une signature génomique ou un âge jeune ( $\leq$  35 ans).

*Les situations rares où une tumeur de grade I serait associée à un Ki67 élevé ou à l'inverse une tumeur de grade III à un Ki67 bas, seront discutées au cas par cas en RCP.*

Pour les cancers luminaux B (RE +, RP +/-, grade II ou III et Ki67 > 15-20% et/ou prolifération élevée), une chimiothérapie est recommandée dans une de ces situations :

- pN1 ou +,
- grade II et pT $\geq$  2
- grade III et pT $\geq$  1

### **c- Cancers du sein triple négatif (RO-, RP-, HER2 négatifs)**

Histologie classique : chimiothérapie (discussion au cas par cas en RCP si < 5 mm)

Histologie adénoïde kystique : pas de chimiothérapie si pN0.

### **d- Protocoles de chimiothérapie à prendre en considération**

#### **• En l'absence de surexpression de HER2 :**

3-4 FEC ou FAC + 3-4 DC

3-4 FEC ou FAC + 12 wP

4-6 DC

6 DAC

Chimiothérapie dose densifiée (Norton, SIM)

• **En cas de surexpression de HER2 :**

3-4 FEC ou FAC + 3-4 DCT

3-4 FEC ou FAC + 12 wPT

En deuxième choix :

4-6 DCT

6 DAC puis T

6 DCbT

Le trastuzumab sera poursuivi au total sur une durée d'un an.

N.B:

- F: 5 Fluorouracile (500 -750 mg/m<sup>2</sup>)

- E: Epirubicine (75-100 mg/m<sup>2</sup>)
- C: cyclophosphamide (500-750 mg/m<sup>2</sup>)
- D: Docetaxel (75-100 mg/m<sup>2</sup>)
- P : Paclitaxel hebdomadaire (80-90 mg/m<sup>2</sup>),
- A : Doxorubicine (adriamycine 50-60 mg/m<sup>2</sup>)
- Cb : carboplatine (AUC 5-6)
- T : trastuzumab à débiter après les anthracyclines [78].

## **B. En situation néoadjuvante**

En situation néoadjuvante, il apparaît que c'est la réponse au traitement qui constitue le facteur pronostique le plus important. Ainsi, il est bien démontré que la réponse histologique complète à la chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique indépendant concernant la survie. Cependant, de nombreuses études ont montré que les CSTN avaient un taux de réponse complète plus élevé que les autres tumeurs du sein mais un pronostic plus sombre.

Ces facteurs pronostiques doivent cependant être affinés. En effet, le bénéfice du traitement n'est pas le même pour toutes les patientes, et ce malgré des facteurs pronostiques identiques.

À l'heure actuelle, il paraît important de définir des facteurs prédictifs de la réponse tumorale à un traitement donné [68].

On proposera alors un bilan d'extension comportant une TEP-TDM au 18 F-FDG à la recherche de métastases et d'extension ganglionnaire.

#### **a- Indications carcinologiques :**

T4 et/ou N2-3 : le choix de la chimiothérapie néoadjuvante sera comparable à la chimiothérapie adjuvante

#### **b- Indications à but de conservation mammaire :**

T2-T3 et N0-1 : le choix de la chimiothérapie sera comparable à celui de la chimiothérapie adjuvante.

Il est possible d'envisager un traitement antihormonal néoadjuvant notamment en cas de cancer luminal A voire B s'il existe une contre-indication à la chimiothérapie [78].

### **C. Indications selon le type moléculaire**

#### **a- Tumeurs Luminales A :**

Les tumeurs luminal A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie anti-hormonale [69]. Néanmoins, malgré que le type luminal A

ait gardé un bon pronostic, ils sont moins chimiosensibles dans une étude incluant 82 patientes avec une chimiothérapie néoadjuvante à base de paclitaxel/5-fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide (FAC) [70]. Dans notre étude, les tumeurs de ce sous-groupe ont bénéficié dans 89,7% d'hormonothérapie et dans 71,2% de la chimiothérapie.

### **b- Tumeurs Luminales B :**

Les tumeurs luminal B sont également des tumeurs hormonosensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. Ils représentent aussi une indication au traitement par le trastuzumab (Herceptine) [71]. Dans notre étude, 73,9% de ces tumeurs ont bénéficié d'une chimiothérapie et 92,3% d'hormonothérapie.

### **c- Tumeurs HER2 :**

L'HER-2 représente une thérapeutique ciblée idéale pour le cancer du sein du fait de son rôle fonctionnel dans la croissance tumorale, de son accessibilité comme un récepteur situé en surface de la cellule et de son niveau d'expression élevé dans le cancer du sein, contrairement à ce qu'il est dans le tissu mammaire normal.

Ce sous-type peut être traité par un anticorps qui inhibe la voie ERBB2 comme le trastuzumab (Herceptine) ou un inhibiteur de tyrosine kinase comme le lapatinib [72] et le pertuzumab.

#### **d- Tumeurs Basales :**

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein TN est plus importante, en particulier car les TN ont une prolifération plus élevée : dans notre étude 85,9% des tumeurs ont bénéficié d'une chimiothérapie. En revanche, ils ne répondent pas aux deux principales thérapeutiques ciblées actuellement disponibles (les traitements hormonaux utilisés sur 21,8% des cas de notre étude, et le traitement par trastuzumab). Ils constituent des indications privilégiées pour des essais thérapeutiques étudiant de nouvelles approches (agents anti-EGFR, agents antiangiogéniques, taxanes, etc.) [72].

#### **IV- Signatures génétiques**

La décision thérapeutique adjuvante d'un cancer du sein repose sur de nombreux facteurs pronostiques notamment les critères anatomopathologiques standard comme la taille tumorale, l'absence d'extension endovasculaire péri-tumorale ou d'atteinte ganglionnaire de même que le grade tumoral, mais également le niveau d'expression des récepteurs hormonaux, le statut HER2 matérialisé par la classification moléculaire (Figure N° 15)

Dans tous les pays où les tests génomiques sont réalisés, on assiste à une modification du plan de traitement initialement prévu dans 30 à 35 % des cas. Parfois vers l'escalade : une chimiothérapie s'impose là où l'analyse des données anatomo cliniques usuelles auraient conduit à une prise en charge sans chimiothérapie. Le plus souvent vers la désescalade, avec une abstention de traitement.

Sur ces bases, on peut raisonnablement estimer que chaque année, en France, 5000 à 7000 femmes pourraient éviter une chimiothérapie inutile et que 2000 à 3000 recevraient un traitement qui pourrait les sauver [62]. En effet, à côté des principaux sous-types histologiques décrits, de nombreux variants existent, définissant des tumeurs dont la réponse thérapeutique et le pronostic sont différents, plus ou moins relayés par des sous-types moléculaires différents. Cette hétérogénéité intertumorale est en rapport avec différentes mutations qui déterminent le phénotype d'une tumeur [60].

**Ainsi, les recommandations de différents collèges d'experts sont les suivantes :**

**ASCO, 2007 [74]**

ASCO recommande que les marqueurs tumoraux suivants puissent être utilisés dans les situations suivantes:

- les patientes ayant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire : le test uPA et PAI-I, s'il est disponible, permet d'estimer le pronostic. Un test négatif est de très bon pronostic. Ces patientes peuvent ne pas avoir besoin de chimiothérapie.
- les patients ayant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, avec RE positif et/ou RP positif: le test OncotypeDX permet d'identifier les patientes qui peuvent être traitées par du Tamoxifen seul et n'ayant peut-être pas besoin d'une chimiothérapie.

### **NICE, septembre 2013 [75]**

OncotypeDXTM est recommandé en option pour guider la décision de chimiothérapie adjuvante pour les patients ayant un cancer du sein RE positif, sans atteinte ganglionnaire et HER2 négatif si:

- cette personne est évaluée comme ayant un risque intermédiaire
- les informations fournies par le test OncotypeDX aident à prédire l'évolution de la maladie et à prendre la décision d'une chimiothérapie adjuvante
- le fabricant fournit l'OncotypeDX à l'organisation NHS selon l'arrangement confidentiel convenu avec NICE.

### **Conférence de Saint-Gallen, 2013 [76]**

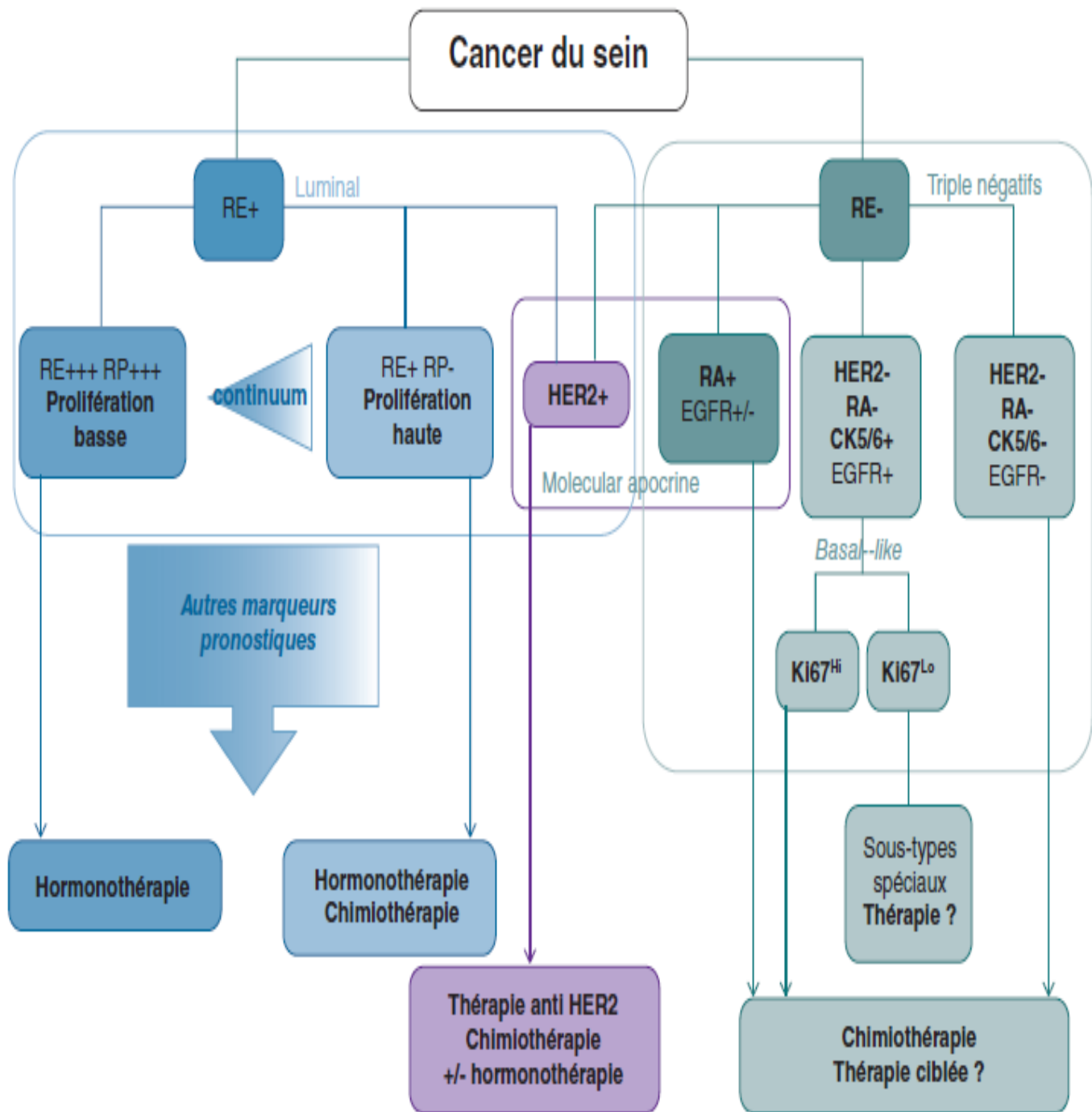
Le Panel a reconnu la précision et la reproductibilité des tests moléculaires multigéniques mais a reconnu aussi que ces tests ne sont pas disponibles dans toutes les régions du monde. Le Panel a aussi noté la variabilité des niveaux de preuves actuels pour appuyer l'utilisation des tests individuels multigénique. Les essais en cours pourront déterminer la valeur de la chimiothérapie en plus de l'endocrinothérapie chez les patientes porteuses d'un cancer de type luminal sans atteinte ganglionnaire (TAILORx, MINDACT) ou avec atteinte ganglionnaire (MINDACT, RxPONDER).

### **INCa/Société française de sénologie et de pathologie mammaire, décembre 2013 [77]**

Chez les patientes sans envahissement ganglionnaire (pN0), uPA/ PAI-1, marqueurs d'invasion, ont un niveau de preuve élevé (LOEI A selon Simon) pour la valeur pronostique de la survie sans récurrence à 10 ans. Il reste à confirmer leur valeur prédictive de réponse aux anthracyclines. Pour OncotypeDX™ et MammaPrint®, les valeurs pronostique et prédictive n'ont pas atteint à ce jour le niveau de preuve LOE I. Ce travail confirme les niveaux de preuve précédemment établis dans le rapport de 2009.

Par ailleurs, les données ne permettent pas de conclure à une valeur ajoutée d'OncotypeDX™ et MammaPrint® par rapport aux outils existants. Les données médico-économiques ne permettent pas de statuer sur le rapport coût/efficacité des stratégies utilisant ces tests dans la décision thérapeutique compte tenu d'un niveau de qualité insuffisant pour la plupart des études.





**Figure N°15 : Classification moléculaire des cancers du sein et algorithme décisionnel [11]**

## **CONCLUSION**

Le cancer du sein est une maladie hétérogène. Cette hétérogénéité se retrouve aussi bien au niveau histologique que phénotypique et moléculaire.

Cette hétérogénéité de profils moléculaires et de marqueurs phénotypiques entre les tumeurs d'un même organe (hétérogénéité intertumorale) conduit à une classification en sous-types de tumeurs. Mais l'hétérogénéité est également présente à l'intérieur de la tumeur elle-même (hétérogénéité intratumorale) avec des cellules tumorales qui présentent des propriétés fonctionnelles et des marqueurs phénotypiques différents.

Malgré l'hétérogénéité des tumeurs, l'utilisation combinée de ces nouvelles approches avec les techniques traditionnelles de diagnostic des cancers mammaires pourrait permettre, à terme, de mener à une meilleure prise en charge des patientes.

En effet, la connaissance de cette hétérogénéité cellulaire, provenant de cellules d'origine et/ou d'évènements initiateurs différents, conduisant à des tumeurs de phénotype, d'histologie, ou de sous-type moléculaire différents, permettrait de

prédire le comportement d'une tumeur face à certaines thérapies, mais aussi de progresser dans la prévention du cancer

A travers les résultats de notre étude, il serait pertinent de proposer dans un premier temps une étude multicentrique prospective incluant les différents intervenants dans la prise en charge du cancer du sein, afin de déterminer le profil moléculaire de notre population et son impact thérapeutique et d'évaluer leur impact au long terme sur le pronostic de nos patientes.

## ANNEXE

Stade	TNM			
Stade 0	Tis	N0	M0	<p>Cancer in situ – Cancer confiné aux canaux, aux lobules ou au mamelon, qui ne s'est pas propagé au tissu mammaire voisin.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade I	T1	N0	M0	<p>La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade IIA	T0	N1	M0	<p>Absence de tumeur dans le sein</p> <p>Le cancer est présent dans 1 à 3 ganglions axillaires.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>

	T1	N1	M0	<p>La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires, dans les ganglions mammaires internes ou bien dans les deux.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T2	N0	M0	<p>La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade IIB	T2	N1	M0	<p>La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires, dans les ganglions mammaires internes ou bien dans les deux.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T3	N0	M0	<p>La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade IIIA	T0	N2	M0	<p>Absence de tumeur dans le sein</p> <p>Le cancer est présent dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T1	N2	M0	<p>La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires</p>

				internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T2	N2	M0	La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre.  Le cancer s'est propagé dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes.  Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T3	N1,  N2	M0	La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre.  Le cancer s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes.  Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade IIB	T4	NO,  N1,  N2	M0	La tumeur s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau.  L'un des énoncés suivants s'applique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le cancer ne s'est propagé dans aucun ganglion lymphatique.</li> <li>• Le cancer s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires.</li> <li>• Le cancer peut ou non s'être propagé dans les ganglions mammaires internes.</li> </ul> Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade IIC	Tout T	N3	M0	La tumeur est de n'importe quelle taille.  L'un des énoncés suivants s'applique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le cancer s'est propagé dans au moins 10 ganglions axillaires.</li> <li>• Le cancer s'est propagé dans au moins 1 ganglion infra-claviculaire ou sus-claviculaire.</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>Le cancer s'est propagé dans plus de 3 ganglions axillaires et aux ganglions mammaires internes.</li> </ul> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T4d			Le cancer inflammatoire du sein est de stade III (IIIB ou IIIC), sauf s'il s'est propagé vers des emplacements éloignés ou dans des ganglions lymphatiques situés loin du sein, auquel cas il est de stade IV.
Stade IV	Tout T	Tout N	M1	<p>Tumeur de n'importe quelle taille.</p> <p>N'importe quel degré d'atteinte ganglionnaire.</p> <p>Le cancer s'est propagé vers des emplacements éloignés comme les os, le foie, les poumons, le cerveau ou des ganglions lymphatiques situés loin du sein.</p>

**Annexe : Stade du cancer du sein**

## **RESUME**

**Titre**: classification moléculaire du cancer du sein

**Auteur** : Aboutajdine Fatine

**Mots clés** : cancer du sein, classification moléculaire

Le cancer du sein a été traditionnellement perçu comme une seule maladie; Cependant, les progrès récents dans l'expression génique et le profilage génomique ont révélé que le cancer du sein est en fait un ensemble de maladies présentant des caractéristiques anatomiques distinctes, en réponseaux résultats de traitement et de survie. Par conséquent, un certain nombre de schémas ont été proposés pour le sous-typage du cancer du sein pour faire ressortir les caractéristiques biologiques et cliniques pertinentes des sous-types. Bien que certains de ces schémasmettent en évidence les différences moléculaires sous-jacentes, d'autres prédisent les variations de réponse aux modes de traitement et de survie. Cependant, malgré les diverses approches, il est clair que les mécanismes moléculaires conduisent les résultats cliniques, et donc il faut développer un système efficace intégrant à la fois les paramètres moléculaires ainsi que cliniques afin de permettre une meilleure compréhension des mécanismes du cancer et permettre une meilleur prise en charge. La combinaison minutieuse de ces méthodes donne de meilleurs résultats declassification par rapport à leur utilisation individuelle, confirmant ainsi que les mécanismes moléculaires et les résultats cliniques sont liés et qu'un système efficace devrait donc intégrer ces deux paramètres pour permettre une meilleure compréhension du cancer.

## ABSTRACT

**Title:** Molecular classification of breast cancer

**Author:** Aboutajdine Fatine

**Key word:** breast cancer, molecular classification

Breast cancer was traditionally perceived as a single disease; however, recent advances in gene expression and genomic profiling have revealed that breast cancer is in fact a collection of diseases exhibiting distinct anatomical features, responses to treatment and survival outcomes. Consequently, a number of schemes have been proposed for subtyping of breast cancer to bring out the biological and clinically relevant characteristics of the subtypes. Although some of these schemes capture underlying molecular differences, others predict variations in response to treatment and survival patterns. However, despite this diversity in the approaches, it is clear that molecular mechanisms drive clinical outcomes, and therefore an effective scheme should integrate molecular as well as clinical parameters to enable deeper understanding of cancer mechanisms and allow better decision making in the clinic. The a careful combination of these schemes yields better classification results compared with using them individually, thus confirming that molecular mechanisms and clinical outcomes are related and that an effective scheme should therefore integrate both these parameters to enable a deeper understanding of the cancer.

## ملخص

**العنوان:** تصنيف الجزيئي لسرطان الثدي دراسة استيعادية من 100 حالة.

**الكاتبة:** أبوتاج الدين فاتن

**الكلمات الأساسية:** سرطان الثدي، تصنيف الجزيئي، العلاجات المستهدفة، هرمون.

تبعاً للاعتقاد السائد جرت العادة على اعتبار سرطان الثدي كمرض واحد إلا أن التطورات الأخيرة كشفت عن خلال التعبير والتنميط الجيني أن سرطان الثدي هو في الواقع مجموعة من الأمراض ذات خصائص تشريحية مختلفة أخذاً بعين الاعتبار نتائج العلاج والتماثل للشفاء. وعليه تم اقتراح عدد من الخطط للتصنيف الفرعي لسرطان الثدي لاستخلاص الخصائص البيولوجية والسرييرية الدقيقة. على الرغم من أن بعض هذه الخطط تبرز الاختلافات الجزيئية التحتية، ترجع أخرى أساساً للاستجابة لطرق العلاج والتماثل للشفاء.

ومع ذلك، وعلى الرغم من الطرق المختلفة، فمن الواضح أن الآليات الجزيئية تقيد النتائج السرييرية، مما يدفعنا إلى تطوير نظام فعال بتركيب ودمج كل من العوامل الجزيئية والسرييرية للتوصل إلى فهم أفضل لمكانيزمات السرطان وبالتالي تطوير وسائل التكفل.

وعليه فإن المزج الدقيق لهذه الأساليب يعطي نتائج تصنيف أفضل لكل استخدام فردي، مع التأكيد أن الآليات الجزيئية والنتائج السرييرية مرتبطة فيما بينها وأن دمجها من شأنه أن يؤدي إلى فهم أفضل للسرطان .

## **REFERENCES :**

[1] *Camille Franchet, Raphaëlle Duprez-Paumier, Magali Lacroix-Triki. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineales A et B en 2015 ? Bull Cancer 2015; 102: S34–S46.*

[2] *Brig Nikhilesh Kumar, Lt Col Preeti Patni, Lt Col A. Agarwal, Col M.A. Khan, Nidhi Parashar. Prevalence of molecular subtypes of invasive breast cancer: A retrospective study. Medical journal armed forces india 2015:1-5.*

[3] *M.Espié, A-S.Hamy, S.Eskenazy, C.Cuvier, S.Giacchetti. Epidémiologie du cancer du sein. EMC Gynécologie 2012. 840-A-15.*

[4] *F. Abbass,S. Bennis,K. Znati,Y. Akasbi,J.K. Amrani,O. El Mesbahi et A. Amarti. Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc). EMHJ. Vol. 17 N°12. 2011.*

[5] *Abbass Fouad, Akasbi Yousra, Znati Kaoutar, El Mesbahi Omar, Amarti Afaf, Bennis Sanae. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. Pan African Medical Journal. 2012. 13;91.*

[6] *Bertucci F, Nasser V, Houlgatte R, Birnbaum D. Profils d'expression génique etpuces à ADN dans le cancer du sein : intérêt pronostique. Bulletin du Cancer. Volume 89. N° 6. 571-4. 2002*

[7] Bièche I, Tozlu S, Girault I, Lidereau R. Identification of a three-gene expression signature of poor-prognosis breast carcinoma. *Molecular Cancer* 2004, 3:37

[8] Bertucci F, Houlgatte R, Nguyen C et al. Gene expression profiling of cancer by use of DNA arrays : how far from the clinic? *2001 Lancet Oncol* 2: 674-82.

[9] Suzette Delalogue, Mahasti Saghatchian, Amal Ghouadni, Mahmoud Fekih, Fabrice André. Les signatures moléculaires commerciales : quelle utilité clinique ? *Bull Cancer* 2015; 102: S102–S105.

[10] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790-800.

[11] Camille Franchet, Raphaëlle Duprez-Paumier, Magali Lacroix-Triki. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ? *Bull Cancer* 2015; 102: S34–S46.

[12] Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393-8.

[13] Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:1168-76.

- [14] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008;26:2568-81.
- [15] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-67.
- [16] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:293-308.
- [17] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- [18] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-74.
- [19] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-23.
- [20] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-74.
- [21] Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:1684-91.

[22] Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-7.

[23] Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi7–23.

[24] Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74:1445–51.

[25] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *JCO* 1999; 17:1474.

[26] 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.

[27] Yamashita H, Yando Y, Nishio M, Zhang Z, Hamaguchi M, Mita K, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13:74–83.

[28] Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, Oguma M, Ikeda K, Takashima T, et al. *Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy.* *Breast Cancer* 2004;11:267–75.

[29] Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al. [2014 update of the GEPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol* 2014;34:352–65.

[30] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer.* *Science* 1989;244:707–12.

[31] Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. *Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group.* *J Clin Oncol* 1993;11: 1936–42.

[32] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.* *N Engl J Med* 2001;344:783–92.

[33] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE, et al. *Fouryear follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31.* *J Clin Oncol* 2011;29: 3366–73.

[34] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1021–8.

[35] Lopez F, Belloc F, Lacombe F, Dumain P, Reiffers J, Bernard P, et al. Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes. *Cytometry* 1991;12:42–9. <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.990120107>.

[36] Starborg M, Gell K, Brundell E, Höög C. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of inter-phase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *J Cell Sci* 1996;109(Pt 1):143–53.

[37] Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008;17:323–34.

[38] Luporsi E, Andre´ F, Spyratos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:895–915.

[39] Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–50.

[40] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011;11:486.

[41] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010;11:174–83.

[42] Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, Mackey JR, Martin M, Rupin M, et al. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010;16:3988–97.

[43] Polley M-YC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105: 1897–906.

[44] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1533–46.

[45] 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.

[46] Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.

[47] Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393–8.

[48] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Therasse P, Arzoo R, et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the

[49] Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:122–92.

[50] Bastien RRL, Rodriguez-Lescure A, Ebbert MTW, Prat A, Munarriz B, Rowe L, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 2012;5:44.

[51] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Durbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *JCO* 2013;31: 2783–90

[52] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay,

21- gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013;14:1067–76.

[53] San Miguel L, Vlayen J, De Laet C. L'apport des tests de profilage moléculaire dans les décisions de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein – une évaluation rapide – synthèse. *Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé' (KCE); 2015 [KCE Reports 237Bs. D/2015/10.273/11].*

[54] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.

[55] Prat A, Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:203-9.

[56] Arpino G, Weiss H, Lee AV, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1254-61.

[57] 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;19:403-10.

[58] Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3153-8.

[59] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1656-64.

[60] Emmanuelle Charafe-Jauffret, Christophe Ginestier. Entités moléculaires du cancer du sein : la différence est dans l'origine. *Annales de pathologie* (2012) 32S, S35—S36.

[61] Audrey Mailliez. Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imagerie de la Femme* (2014) 24, 159—164.

[62] Cancers du sein et signatures moléculaires : ici et maintenant. Editorial 558 / *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 40 (2012) 557–560.

[63] M. Boisserie-Lacroix, G. Hurtevent-Labrot, S. Ferron, N. Lipka, H. Bonnefoi, G. Mac Grogan. Corrélations imagerie-classification moléculaire des cancers du sein. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2013) 94, 1071—1083.

[64] P.-J. Lamy, G. Romieu, P. Rouanet, W. Jacot. Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 32–43.

[65] M.C. Mathieu. Les sous-types moléculaires des cancers du sein. *La Lettre du Sénologue* - n°38 - octobre-novembre-décembre 2007.

[66] Durbecq V. Ameye L. Veysc I. Paesmans M. Desmedt C. Sirtaine N. Sotiriou C. Bernard-Marty C. Nogaret J.M. Piccart M. Larsimont D. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant “luminal-B” tumours associated with aggressive characteristics. *ONCH-1150*; 2007; p13

[67] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357–65.

[68] S. ZILBERMAN , M. BALLESTER, C. BEZU, E. DARAI, R. ROUZIER. Tumeurs triple négatives du sein : facteurs pronostiques et prédictifs. [www.cngof.fr](http://www.cngof.fr).

[69] Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, et al. Gene Expression Profiles Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Paclitaxel and Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2284–93.

[70] Penault-Llorca F. Personnalisation des traitements : y a-t-il de nouveaux facteurs prédictifs ? 28es journées de la SFSPM, Lille, novembre 2006.

[71] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. 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: results of a randomized phase II trial by the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005.

[72] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678-85.

[74] Marc Debled, Camille Chakiba, Gaétan MacGrogan. Utiliser une signature moléculaire pour la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein : la quête du Graal...*Bull Cancer* 2015; 102: S106–S110

[75] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.

[76] Bellocq JP, Luporsi E, Barrière J, et al. uPA/ PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®. Prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management.*Ann Pathol* 2014;34:349-51

[77] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

## بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 308

سنة : 2016

## علاج التهاب الأوعية الصفراوية الحصوي أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيدة : ابتسام القاضي  
زوجة يوسف أزنود  
المزودة في 19 ماي 1990 بتاونات

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الأوعية الصفراوية - تصريف خارجي - مصرف كبير - مفارغة صفراوية هضمية.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : محمد رشيد شقوف

أستاذ في الجراحة العامة

مشرف

السيد : المحجوب الشراب

أستاذ في الجراحة العامة

السيد : محمد العبسي

أستاذ في الجراحة العامة

أعضاء

السيد : محمد العمراوي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد : محمد الوناني

أستاذ في الجراحة العامة