

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

ANNEE: 2009

THESE N°: 174

**ETUDE DU STATUT DE LA PROTEINE HER2/neu DANS LE CANCER
DU SEIN: PAR METHODE IMMUNOHISTOCHIMIQUE
EXPERIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMED V - RABAT:
MAI 2006 – DECEMBRE 2008**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Driss BRITEL

Né le 04 Octobre 1984

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: HER2/neu – Anatomie pathologique – Sein – Cancer – Immunohistochimie.

JURY

Mr. A. ALBOUZIDI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. A. ZENTAR

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mme. S. TELLAL

Professeur Agrégé de Biochimie

Mr. H. SIFAT

Professeur Agrégé de Radiothérapie

PRESIDENT &

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek 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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUHA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

189. Pr. BENKIRANE Majid*
190. Pr. KHATOURI Ali*
191. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

192. Pr. ABID Ahmed*

Pneumo-phtisiologie

193. Pr. AIT OUMAR Hassan
 194. Pr. BENCHERIF My Zahid
 195. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 196. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 197. Pr. CHAOUI Zineb
 198. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 199. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 200. Pr. EL FTOUH Mustapha
 201. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 202. Pr. EL OTMANYAzzedine
 203. Pr. GHANNAM Rachid
 204. Pr. HAMMANI Lahcen
 205. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 206. Pr. ISMAILI Hassane*
 207. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 208. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 209. Pr. TACHINANTE Rajae
 210. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

211. Pr. AIDI Saadia
 212. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 213. Pr. AJANA Fatima Zohra
 214. Pr. BENAMR Said
 215. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 216. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 217. Pr. BOUTALEB Najib*
 218. Pr. CHERTI Mohammed
 219. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 220. Pr. EL HASSANI Amine
 221. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 222. Pr. EL KHADER Khalid
 223. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 224. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 225. Pr. HSSAIDA Rachid*
 226. Pr. MANSOURI Aziz
 227. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 228. Pr. RZIN Abdelkader*
 229. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 230. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

231. Pr. AMIL Touriya*
 232. Pr. BELKACEM Rachid
 233. Pr. BELMAHI Amin
 234. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 235. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 236. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 237. Pr. GAMRA Lamiae
 238. Pr. GAOUZI Ahmed
 239. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 240. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 241. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 242. Pr. MOULINE Soumaya

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie

243. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 244. Pr. OUZEDDOUN Naima
 245. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

246. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 247. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 248. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 249. Pr. BIROUK Nazha
 250. Pr. BOULAICH Mohamed
 251. Pr. CHAOUIR Souad*
 252. Pr. DERRAZ Said
 253. Pr. ERREIMI Naima
 254. Pr. FELLAT Nadia
 255. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 256. Pr. HAIMEUR Charki*
 257. Pr. KADDOURI Nouredine
 258. Pr. KANOUNI NAWAL
 259. Pr. KOUTANI Abdellatif
 260. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 261. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 262. Pr. NAZZI M'barek*
 263. Pr. OUAHABI Hamid*
 264. Pr. SAFI Lahcen*
 265. Pr. TAOUFIQ Jallal
 266. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

267. Pr. AFIFI RAJAA
 268. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 269. Pr. ALOUANE Mohammed*
 270. Pr. LACHKAR Azouz
 271. Pr. LAHLOU Abdou
 272. Pr. MAFTAH Mohamed*
 273. Pr. MAHASSINI Najat
 274. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 275. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 276. Pr. NASSIH Mohamed*
 277. Pr. RIMANI Mouna
 278. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouha
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOACHANE Thami

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie

289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique

341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 374. Pr. BOULAADAS Malik
 375. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 376. Pr. CHERRADI Nadia
 377. Pr. EL FENNI Jamal*
 378. Pr. EL HANCI Zaki
 379. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 380. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 381. Pr. HACHI Hafid
 382. Pr. JABOUIRIK Fatima
 383. Pr. KARMANE Abdelouahed
 384. Pr. KHABOUZE Samira
 385. Pr. KHARMAZ Mohamed
 386. Pr. LEZREK Mohammed*
 387. Pr. MOUGHIL Said
 388. Pr. NAOUMI Asmae*
 389. Pr. SAADI Nozha
 390. Pr. SASSENOU Ismail*
 391. Pr. TARIB Abdelilah*

Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

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

392. Pr. TIJAMI Fouad
393. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

394. Pr. ABBASSI Abdelah
395. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
396. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
397. Pr. ALLALI fadoua
398. Pr. AMAR Yamama
399. Pr. AMAZOUZI Abdellah
400. Pr. AZIZ Nouredine*
401. Pr. BAHIRI Rachid
402. Pr. BARAKAT Amina
403. Pr. BENHALIMA Hanane
404. Pr. BENHARBIT Mohamed
405. Pr. BENYASS Aatif
406. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
407. Pr. BOUKALATA Salwa
408. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
409. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
410. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
411. Pr. HAJJI Leila
412. Pr. HESSISSEN Leila
413. Pr. JIDAL Mohamed*
414. Pr. KARIM Abdelouahed
415. Pr. KENDOUCI Mohamed*
416. Pr. LAAROUSSI Mohamed
417. Pr. LYACOUBI Mohammed
418. Pr. NIAMANE Radouane*
419. Pr. RAGALA Abdelhak
420. Pr. REGRAGUI Asmaa
421. Pr. SBIHI Souad
422. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
423. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

424. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
425. Pr. AFIFI Yasser
426. Pr. AKJOUJ Said*
427. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
428. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
429. Pr. BENCHEIKH Razika
430. Pr. BIYI Abdelhamid*
431. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
432. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
433. Pr. CHEIKHAOUI Younes
434. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
435. Pr. DOGHMI Nawal
436. Pr. ESSAMRI Wafaa
437. Pr. FELLAT Btissam
438. Pr. FAROUDI Mamoun
439. Pr. GHADOUANE Mohammed*
440. Pr. HARMOUCHE Hicham
441. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
442. Pr. IDRISS LAHLOU Amine

Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie

- 443. Pr. JROUNDI Laila
- 444. Pr. KARMOUNI Tariq
- 445. Pr. KILI Amina
- 446. Pr. KISRA Hassan
- 447. Pr. KISRA Mounir
- 448. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 450. Pr. MANSOURI Hamid*
- 451. Pr. NAZIH Naoual
- 452. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 453. Pr. SAFI Soumaya*
- 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 455. Pr. SEFIANI Sana
- 456. Pr. SOUALHI Mouna
- 457. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootecnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES

A Feu sa Majesté le Roi

HASSAN II

Que Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde

A sa Majesté le Roi

MOHAMMED VI

Chef d'Etat Major Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.

A son Altesse Royale le Prince Héritier Moulay HASSAN

Que Dieu le protège.

A son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID

Que Dieu le protège

A Toute la Famille Royale

A Monsieur

le Médecin Général de Brigade

Ali Abrouq

Professeur d'oto-rhino-laryngologie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur
le Médecin Colonel Major
Mohamed Hachim
Professeur de médecine interne
Médecin-chef de l'HMIMV Rabat

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur

le Médecin Colonel Major

Khalid Lazrak

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Médecin-chef de L'Hôpital Militaire de Meknès

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur
le Médecin Colonel Major
Mohamed El Janati
Professeur de Chirurgie viscérale
Médecin-chef de L'Hôpital Militaire de Marrakech

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur
le Médecin Colonel Major
Mohamed Atmani
Professeur de Réanimation-Anesthésie
Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur

Le Médecin Lt. Colonel

Aziz El Mahdaoui

Chef de groupement formation et instruction à l'ERSSM

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A ma très chère Mère

MANAS BADIA

Je ne trouverai jamais les mots pour t'exprimer ma grande reconnaissance pour la tendresse que tu n'as cessé de m'offrir depuis ma naissance.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

A mon très cher Père
BRITEL ABEDALLAH

Pour ton amour profond, ton soutien continu, tes sacrifices sans limites et pour les nobles qualités qui m'ont permis de m'épanouir au sein d'une chaleur familiale enviable.

Nullle dédicace ne saurait exprimer ce que je voudrais t'offrir à travers ce travail, en témoignage de mon grand amour et de mon éternelle reconnaissance

Que Dieu tout puissant te prête santé, longue vie, bonheur et quiétude.

A mes deux chères Sœurs
DOUNIA ET NASSIMA

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.

Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

*A mes Grand-mère
Hajja HALIMA ET
LALLA ZAHERA*

Aucun mot ne pourrai exprimer l'amour et le respect que j'éprouve envers vous, ni vous remercier pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A la mémoire de mes Grand-père

Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec vous et pour cueillir vos bénédictions interminables. Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde.

A mes oncles et tantes

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille

BRITEL ET MANAS

petits et grands

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A

Dr. JALAL YOUSSEF

Dr. EL KAOUKABI ABDESAMAD

Vous savez bien que vous êtes mes frères

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A mes amis et collègues

Dr. Ben ameur yassir – Dr. sidi driss el jawhari

Dr. Ait bouhou rachid – Dr. Bouzroud mohamed

Dr. Bousaidane mohamed- Dr. Bouabadi salah eddine

Dr. Abedilah erradi – Dr El khachine younes

Dr Chaouqi abdel moughit-Dr Chater Amine

Dr Younes Boukhelifi

A

Toute ma promotion de l'ERSSM

A tous mes amis et collègues de la Faculté de Médecine de Rabat et

spécialement :

Dr. Bouqata nada - Dr. Chad laila

Dr. Chaquedoufi sana - Dr. Chahib haitem

Dr. Britel meriem

A mes amis
Amedejar Mohamed
Salah eddine sahebani
Belfeqihe amine
Masebahi abderahime

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A tous mes professeurs et maîtres qui
m'ont imbibé de leur Savoir, particulièrement :*
Pr. M. Koutani : professeur d'urologie
Pr. M. MAHERAOUI : professeur de pédiatrie
Pr. H. Hassikou : professeur de rhumatologie
Pr. R. Abouqal : professeur de réanimation
Pr. Aouraghe : professeur de gastro-entérologie
Pr. A. Agadar : professeur de pédiatrie

Avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance.

A tous nos Médecins Militaires.

A tout le personnel de l'Ecole Royale de Santé Militaire.

*A tout le personnel de l'HMMI de l'HMI MV et des hôpitaux
du CHU Ibn Sina de rabat.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et
d'essayer de lui procurer le bien être physique, psychique, et social.*

*A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer et qui ne sont pas les
moindres.*

A la mémoire de nos Chouhadas tombés sur le Champs d'Honneur.

REMERCIEMENTS

A notre maître président du jury et directeur de thèse
Monsieur le Médecin Lt. Colonel Abderaheman Al Bouzidi
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHEF DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE HOPITAL MILITAIRE MOHAMED V
-RABAT-

C'est un grand honneur pour nous que notre travail soit jugé par un grand maitre.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A notre maître et Juge de thèse
Le Médecin Lt. Colonel SAIDA TELLAL
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE
SERVICE DE BIOCHIMIE
DE HOPITAL MILITAIRE MOHAMED V
-RABAT-

Je vous remercie du grand honneur que vous nous fait en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Médecin Lt. Colonel AZIZ ZENTAR
PROFESSEUR DE CHIRURGIE VISCERALE
SERVICE DE CHIRURGIE VISCERALE
DE HOPITAL MILITAIRE MOHAMED V
-RABAT-

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce modeste travail.

Nous tenons à vous exprimer notre haute considération pour vos qualités humaines et scientifiques.

Soyez assuré de notre gratitude et nos sentiments les plus respectueux

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Médecin Cdt. HASSAN SIFAT
PROFESSEUR RADIOTHERAPIE
SERVICE DE RADIOTHERAPIE
DE HOPITAL MILITAIRE MOHAMED V
-RABAT-

Nous sommes très sensibles à la gentillesse avec laquelle

Vous avez accepté de juger notre travail.

*Nous admirons en vous votre modestie, votre rigueur scientifique et
vos hautes qualités humaines.*

*Soyez assuré de notre gratitude et nos sentiments les plus
respectueux.*

A Monsieur le commandant médecin Issam Gharassi

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAIH : professeur des statistiques de l'école nationale de commerce et de gestion d'El Jadida

Je vous remercie énormément pour votre contribution à la réalisation de ce travail



PLAN

Introduction	1
Rappel	4
A/ Classification histologique du cancer du sein selon l’OMS.	6
B/ Stadification du cancer du sein.	8
C/ Facteurs pronostiques classiques du cancer du sein.	13
D/ La protéine HER2/neu et le gène HER2/neu.....	17
Matériel et méthodes	22
Résultats	36
Discussion	43
Conclusion	74
Résumés	78
Références bibliographiques	82



LISTE DES ABREVIATIONS

AFAQAP	: Association Française pour l'assurance qualité en anatomie pathologique
AJCC	: American Joint committee on cancer
ASCO	: American society of clinical oncology
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
CISH	: Chromogenic in situ hybridation
DCIS	: Ductal carcinoma in situ
EGF	: Epidermal growth factor
FDA	: Food and Drug Administration
FISH	: Hybridation in situ par fluorescence
GEFPICS	:Groupe d'étude sur les facteurs pronostiques en immunohistochimie dans les cancers du sein
IgG1	: Immunoglobuline G1
IHC	: Immunohistochimie
JCO	: Journal of clinical oncology
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase chaine reaction
Pg	: Picogramme
SBR	: Scarf-Bloom-Richardson
UICC	: Union international contre le cancer



INTRODUCTION

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme. Il représente environ 30% des diagnostics de cancer chez la femme et 18% de la mortalité par cancer chez celle-ci. (1)

Les différentes modalités thérapeutiques disponibles pour combattre cette maladie comprennent la chirurgie et la radiothérapie pour le contrôle local ainsi que la thérapie systémique (hormonothérapie et chimiothérapie) pour le contrôle à distance.

De l'oncogène HER2 /neu est issue une glycoprotéine transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase au niveau de son domaine cytoplasmique. Cette protéine de surface est en fait un récepteur de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques, eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire, contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration, ainsi que la différenciation de la cellule. (2)

On peut retrouver une amplification (augmentation du nombre de copies du gène) ou une surexpression (synthèse de la protéine accrue) de ce récepteur dans environ 20% à 30% des cas de cancers du sein primitifs (3). La conséquence de cette surexpression est une tumeur plus agressive (grade tumoral élevé, tumeur de grande taille, souvent une absence de récepteurs hormonaux, etc.) associée à un pronostic plus sombre (un temps de survie plus court et une apparition de récurrences plus rapide). (4)

Depuis quelques années, il nous est possible de détecter cette surexpression/amplification selon deux méthodes :

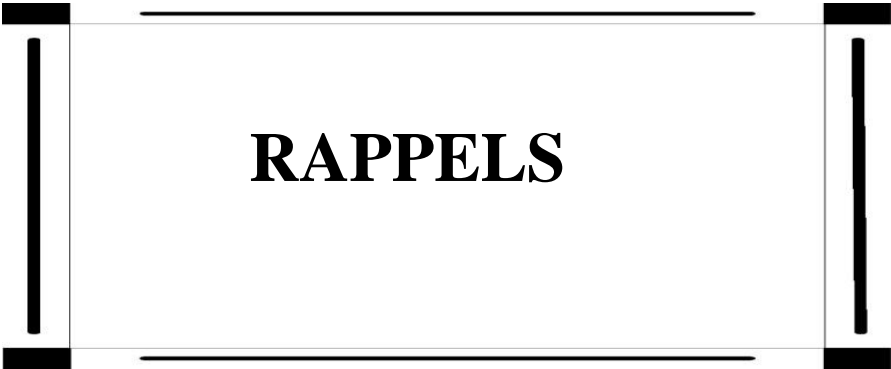
- L'immunohistochimie qui détecte la sur expression de la protéine à la surface des cellules.

- La biologie moléculaire : hybridation in situ par fluorescence (fish) ou chromogenic in situ hybridation (cish) qui détecte l'amplification du gène HER2.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible directement le domaine extracellulaire de la protéine de surface HER2 /neu.

IL s'agit d'une immunoglobuline G1 (Ig G1) qui se lie de façon sélective au domaine extracellulaire de la protéine causant une homodimérisation du récepteur, ce dernier est alors dans l'impossibilité d'interagir avec d'autres récepteurs(5), ce qui entraîne une inhibition de la prolifération des cellules qui surexpriment HER2/neu.

Le but de notre travail est de mettre en évidence l'expérience du service d'anatomie pathologique de l'Hopital Militaire D'Instruction Mohamed V de RABAT dans la détection par méthode immunohistochimique de l'expression de la protéine HER2/neu à travers une série de 133 cas de carcinomes infiltrants du sein diagnostiqués et testés au dit service entre Mai 2006 et décembre 2008.



RAPPELS

Le cancer du sein a longtemps été le seul cancer à bénéficier de marqueurs prédictifs de la réponse à un traitement adjuvant.

En effet, les récepteurs hormonaux ont permis de définir une population de cancers du sein, les cancers dits hormono-dépendants, répondeurs à un traitement anti-hormonal. Facteurs prédictifs de la réponse au tamoxifène, l'expression des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone par les cellules tumorales est devenue un paramètre incontournable de la pratique clinique. Mais ce paramètre fonctionne par défaut pour les cancers du sein non hormonodépendants, ne donnant comme option thérapeutique que l'alternative d'une chimiothérapie non ciblée vis à vis de laquelle la tumeur est peut être résistante.

La découverte d'un facteur pronostic péjoratif, proche du récepteur à l'Epidermal Growth Factor (EGF), HER2/neu palie à ce déficit d'information. Son hyperexpression est liée à une évolutivité agressive de la maladie mais aussi à l'efficacité d'une thérapeutique originale, le trastuzumab.

Le rôle exact de HER2 se doit d'être encore précisé pour améliorer la prise en charge du cancer du sein.

Un vaste champ de travail s'ouvre ainsi aux anatomo-pathologistes (détection de la protéine HER 2/neu par immunohistochimie) et aux biologistes moléculaires (FISH ou CISH) pour la standardisation de ces techniques qui deviennent de plus en plus simples, rapides, reproductibles en fournissant une information précise en relation avec les traitements associés. Ceci constitue une condition sine qua non de l'utilisation optimisée de ce test comme facteur pronostic et prédictif de la réponse au traitement.

A /Classification histologique du cancer du sein selon l'OMS : 2002-2003

Tumeurs épithéliales non infiltrantes

- *Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)*
- *Carcinome lobulaire in situ (CLIS)*

Tumeurs épithéliales infiltrantes

- *Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)*
 - Carcinome de type mixte
 - Carcinome pléomorphe
 - Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
 - Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
 - Carcinome avec aspects mélanocytaires
- *Carcinome lobulaire infiltrant*
- *Carcinome tubuleux*
- *Carcinome cribriforme infiltrant*
- *Carcinome médullaire*
- *Carcinome produisant de la mucine*
 - Carcinome mucineux
 - Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
 - Carcinome à cellules en bague à chaton
- *Tumeurs neuroendocrines du sein*
 - Carcinome neuroendocrine de type solide
 - Carcinoïde atypique
 - Carcinome à petites cellules

- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- *Carcinome papillaire infiltrant*
- *Carcinome micropapillaire infiltrant*
- *Carcinome apocrine*
- *Carcinome métaplasique*
 - Carcinome métaplasique de type épithélial pur
 - Carcinome épidermoïde
 - Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
 - Carcinome adénoquameux
 - Carcinome mucoépidermoïde
 - Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
- *Carcinome à cellules riches en lipides*
- *Carcinome sécrétant*
- *Carcinome oncocytaire*
- *Carcinome adénoïde kystique*
- *Carcinome à cellules acineuses*
- *Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)*
- *Carcinome sébacé*
- *Carcinome inflammatoire*
- *Maladie de Paget du mamelon*

B/ Stadification du cancer du sein

Le système de stadification du cancer du sein le plus utilisé est la classification TNM de 2003. L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union internationale contre le cancer (UICC) ont tous les deux recours à la classification TNM pour décrire l'étendue de nombreuses tumeurs cancéreuses solides. Les systèmes de stadification de l'UICC et de l'AJCC sont identiques.

TNM

Tumeur primitive (T)

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ (cancer non infiltrant) : les cellules cancéreuses sont confinées dans la région où elles ont pris naissance <input type="checkbox"/> CCIS (carcinome canalaire in situ) <input type="checkbox"/> CLIS (carcinome lobulaire in situ) <input type="checkbox"/> <u>maladie de Paget du mamelon</u> sans tumeur (si une tumeur est présente, la stadification se base sur la taille de la tumeur)
T1	Tumeur infiltrante dont le diamètre est de 2 cm ou moins
T1mic	Micro-infiltration de 0,1 cm ou moins – les cellules cancéreuses se sont propagées au-delà de la membrane basale (limite qui sépare un groupe de cellules normales d'un autre groupe) jusque dans le tissu avoisinant
T1a	Tumeur dont le diamètre est supérieur à 0,1 cm mais inférieur à 0,5 cm
T1b	Tumeur dont le diamètre est supérieur à 0,5 cm mais inférieur à 1 cm
T1c	Tumeur dont le diamètre est supérieur à 1 cm mais inférieur à 2 cm
T2	Tumeur infiltrante dont le diamètre est supérieur à 2 cm mais inférieur à 5 cm
T3	Tumeur infiltrante dont le diamètre est supérieur à 5 cm
T4	Tumeur de n'importe quelle taille qui s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau; la paroi thoracique comprend les côtes et certains muscles du thorax
T4a	Propagation à la paroi thoracique mais non au muscle pectoral
T4b	Enflure (œdème), dont <u>peau d'orange</u> , ulcération de la peau du sein ou nodules cutanés dans le sein
T4c	Caractéristiques de la classification T4a et T4b
T4d	Cancer inflammatoire du sein

Stadification des ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques régionaux sont les ganglions qui entourent le sein et qui sont situés du même côté que le cancer du sein (ganglions homolatéraux). La stadification clinique des ganglions lymphatiques se base sur l'examen physique (clinique) ou les études d'imagerie. Si on détecte des cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques par le biais de ces méthodes, on parle alors de cancer décelable cliniquement.

Pour établir la stadification pathologique, on enlève par chirurgie certains ganglions et on les examine au microscope afin de savoir s'ils contiennent des cellules cancéreuses. On peut inscrire un "p" minuscule pour désigner le stade pathologique des ganglions lymphatiques régionaux (pN1a, pN2b ou pN3c par exemple).

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Aucune métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux (cancer du sein sans atteinte ganglionnaire)
N1	Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux (cancer du sein avec atteinte ganglionnaire) Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires) et/ou aux ganglions lymphatiques qui entourent le sternum (ganglions mammaires internes).
	<u>Clinique</u> N1 – cancer présent dans les ganglions axillaires, qui sont mobiles
	<u>Pathologique</u> N1a – cancer présent dans 1 à 3 ganglions axillaires N1b – cancer présent dans les ganglions mammaires internes N1c – cancer présent dans 1 à 3 ganglions axillaires et dans les ganglions mammaires internes
N2	Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux (cancer du sein avec atteinte ganglionnaire) Le cancer s'est propagé aux ganglions axillaires et/ou aux ganglions mammaires internes.
	<u>Clinique</u> N2a – cancer présent dans les ganglions axillaires, qui sont fixés les uns aux autres (enchevêtrés) ou à d'autres structures N2b – cancer décelable cliniquement dans les ganglions mammaire internes et non décelable cliniquement dans les ganglions axillaires
	<u>Pathologique</u> N2a – cancer présent dans 4 à 9 ganglions axillaires N2b – cancer décelable cliniquement dans les ganglions mammaires internes en l'absence de métastases dans les ganglions axillaires
N3	Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux (cancer du sein avec atteinte ganglionnaire) Le cancer s'est propagé aux ganglions axillaires (avec ou sans atteinte des ganglions mammaires internes), ou dans les ganglions lymphatiques situés sous la clavicule (ganglions infra-claviculaires), ou dans les ganglions lymphatiques situés au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires).
	<u>Clinique</u> N3a – cancer présent dans les ganglions infra-claviculaires N3b – cancer présent dans les ganglions mammaire internes et dans les ganglions axillaires N3c – cancer présent dans les ganglions sus-claviculaires
	<u>Pathologique</u> N3a – cancer présent dans 10 ganglions axillaires ou plus ou dans les ganglions infra-claviculaires N3b – cancer décelable cliniquement dans les ganglions mammaires internes et dans 1 ganglion axillaire ou plus, ou cancer détecté lors d'une biopsie dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions internes N3c – cancer présent dans les ganglions sus-claviculaires

Metastases à distance (M)

MX	Impossible d'évaluer les métastases à distance
M0	Aucune métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance Comprend les métastases dans d'autres ganglions lymphatiques que les ganglions régionaux dont les ganglions du cou (ganglions cervicaux) ou les ganglions mammaires internes du côté opposé du cancer du sein (ganglions controlatéraux)

Regroupement des stades pour le cancer du sein

L'UICC et l'AJCC regroupent d'avantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant :

Stadification de l'UICC/AJCC – Cancer du sein

UICC/ AJCC (stade)	TNM			Explication
stade 0	Tis	N0	M0	Cancer in situ – cancer confiné aux canaux, aux lobules ou au mamelon, qui ne s'est pas propagé au tissu mammaire avoisinant Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
stade I	T1	N0	M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
stade IIA	T0	N1	M0	Absence de tumeur dans le sein Le cancer est présent dans 1 à 3 ganglions axillaires. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T1	N1	M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T2	N0	M0	La tumeur mesure plus de 2 cm mais moins de 5 cm de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
stade IIB	T2	N1	M0	La tumeur mesure plus de 2 cm mais moins de 5 cm de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T3	N0	M0	La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
stade IIIA	T0	N2	M0	Absence de tumeur dans le sein Le cancer est présent dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T1	N2	M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins 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.
	T2	N2	M0	La tumeur mesure plus de 2 cm mais moins 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 IIIB	T4	N0, N1, N2	M0	La tumeur s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau. Le cancer ne s'est propagé dans aucun ganglion lymphatique, ou s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires; le cancer peut ou non s'être propagé dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
stade IIIC	tout T	N3	M0	Tumeur de toute taille Le cancer s'est propagé dans 10 ganglions axillaires ou plus, ou dans 1 ganglion infra-claviculaire ou sus-claviculaire ou plus, ou dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T4d			Cancer inflammatoire du sein Ce type de cancer 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	Tumeur de toute taille N'importe quel degré d'atteinte ganglionnaire 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.

C / Facteurs pronostiques classiques du cancer du sein

C1 / Facteurs de pronostic cliniques

C1.1 / Classification TNM

Ces facteurs sont tous déterminés par la classification TNM. Leur utilisation est surtout limitée à quelques groupes, parmi lesquels les cancers métastatiques (M1), les cancers inflammatoires (T4d) et les cancers localement avancés (T4a, b et c ; N2). Dans ces derniers cas, la définition clinique garde toute sa valeur, même après la prise en compte des facteurs anatomopathologiques ou biologiques.

C1.2/ Localisation dans le sein

Elle conditionne le risque d'envahissement de la chaîne ganglionnaire mammaire interne. C'est par cet intermédiaire qu'elle peut avoir une signification sur la survie(6). Elle justifie l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans les localisations internes ou centrales (ou en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire). Il faut aussi signaler que les essais randomisés ne montrent pas d'effet du curage mammaire interne sur la survie.

C1.3/ Age

La vraie question est celle de l'âge comme facteur de risque indépendant des autres facteurs de risque connus. Le second problème est celui de la détermination du seuil pris en compte. Les données de la littérature sont contradictoires. Malgré cela, il existe un consensus pour positionner un seuil inférieur à 35 ans en dessous duquel le pronostic est plus défavorable, même après prise en compte des autres facteurs de pronostic (7). Il est impossible de

fixer un seuil supérieur, en raison des limitations aux traitements des femmes âgées.

C1.4/ Délai de prise en charge

Le retard à la prise en charge thérapeutique peut-il jouer un rôle ? Richards(8) a montré, dans une méta-analyse de 87 études, que les patientes pour lesquelles ce délai était supérieur à 3 mois avaient un taux de survie de 12% inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement. Dans 13 études, ce délai est corrélé avec un stade plus avancé de la tumeur. L'étude de Ramirez(9) montre qu'à côté de facteurs propres à la patiente, des erreurs de stratégie médicale peuvent augmenter notablement le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la prise en charge thérapeutique.

C1.5/ Lieu de traitement

Plusieurs études ont montré une relation statistiquement significative entre le nombre de cancers traités par une institution et la meilleure survie des malades. L'étude la plus récente est celle de Gollidge (10).

Elle provient d'un registre des cancers. La spécialisation d'équipes de traitement du cancer du sein s'accompagne d'une amélioration de la survie sans récurrence de 9% ($p = 0,009$) et le taux de rechute passe de 22 à 12% ($p = 0,0004$).

Ceci est lié à une meilleure chirurgie (résection en zone saine dans les traitements conservateurs, curage axillaire plus souvent adéquat, avec plus de dix ganglions prélevés) et à une meilleure prescription des traitements adjuvants.

C2/Facteurs anatomopathologiques

C2.1/ Type histologique

Classiquement, trois formes de cancers sont de meilleur pronostic :

Les carcinomes lobulaires, mucineux (colloïdes) et médullaires

En réalité plusieurs problèmes se posent :

- Les critères de définition, surtout dans les cancers médullaires.
- Les associations de différents types histologiques.

Le consensus du Collège of the American Pathologists (11) retient comme types histologiques de bon pronostic :

- les carcinomes lobulaires infiltrants purs, de bas grade nucléaire et avec une densité cellulaire faible (4% des cancers) ;
- les carcinomes mucineux purs ;
- le «vrai» carcinome médullaire, mais sa définition n'est pas admise par tous.

Ces cas purs correspondent à un petit nombre de cancers du sein.

En général, le type histologique n'est pas un critère utilisé en pratique.

C2.2/ Composante in situ extensive

Une composante intracanaulaire extensive est souvent associée au cancer invasif. C'est un facteur de risque de rechute locale significatif(12). Il ne l'est plus lorsque les marges de résection sont supérieures à 1 mm. Dans les traitements conservateurs, ce facteur n'a aucun effet sur la survie(13).

C2.3/ Qualité de l'exérèse chirurgicale :

C'est un facteur de risque de rechute locale dans les traitements conservateurs. L'étude de Gage et al(14) a porté sur 343 patientes traitées par tumorectomie, curage axillaire et radiothérapie (60 Gy sur le lit tumoral). L'état des berges de résection a permis de classer les patientes en quatre groupes : inférieures à 1 mm, négatives mais proches à moins de 1 mm, localement positives et positives. Ils ont séparé ensuite les patientes en deux groupes en fonction de l'existence d'une composante in situ extensive autour de la partie invasive de la tumeur. Seuls les cas où les berges sont franchement envahies s'accompagnent d'un pronostic défavorable; ces patientes doivent se voir proposer une reprise chirurgicale.

C2.4/ Taille

Elle est liée à l'envahissement ganglionnaire. L'étude de Carte(15) permet cependant d'individualiser ce facteur. Elle montre ainsi qu'un pronostic défavorable est associé avec une augmentation de la taille des tumeurs, à statut ganglionnaire identique.

La diminution du risque d'envahissement ganglionnaire et le meilleur pronostic, en soi, des petites tumeurs, est à la base du concept de dépistage du cancer du sein.

C2.5/ Grade histopronostique

Il existe plusieurs modalités d'établissement des grades histopronostique. Le plus courant en France est celui de Scarf-Bloom-Richardson (grade SBR) modifié par Elston et Ellis. Ainsi modifiée, cette classification s'applique à toutes les formes de cancer invasif sauf la forme médullaire.

C'est un facteur de pronostic indépendant de la taille et de l'état des ganglions. De plus, une tumeur de grade 3 rechute plus rapidement qu'une tumeur de grade 2. En revanche, à plus long terme, la survie de ces deux groupes est identique(16).

C2.6/ Emboles vasculaires

On retient sous ce terme aussi bien les invasions des canaux lymphatiques que celles des capillaires et des veinules situées au voisinage du cancer infiltrant. Ce facteur est particulièrement important chez les patientes sans envahissement ganglionnaire.

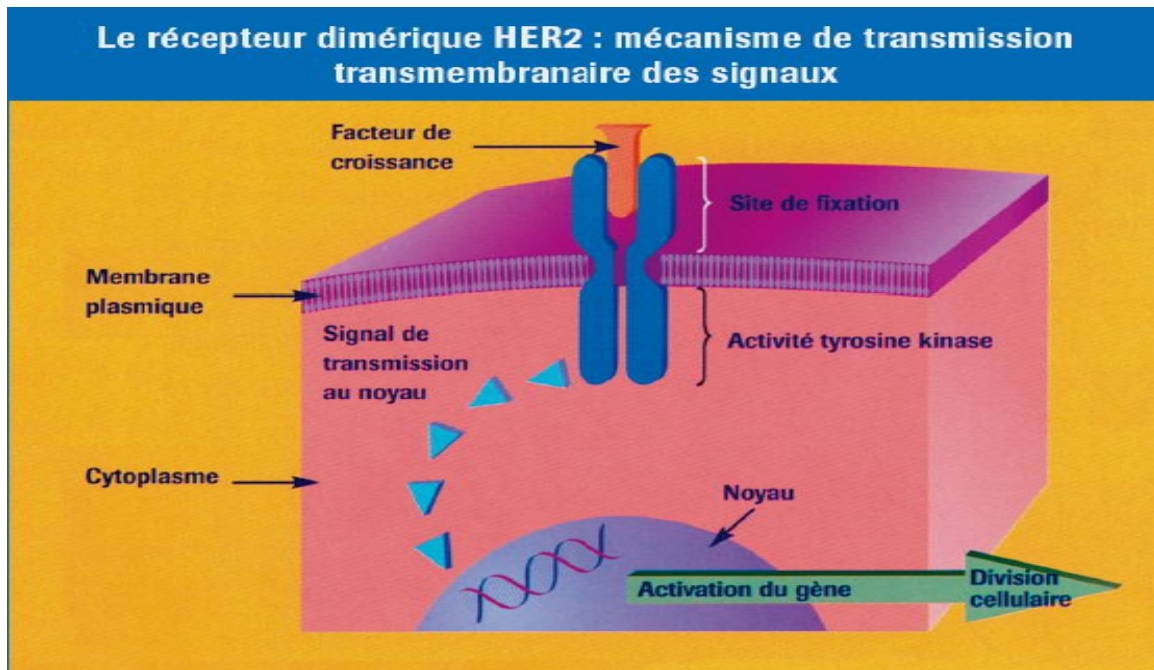
C2.7/ Envahissement ganglionnaire

La plupart des auteurs admettent un seuil au-delà de trois ganglions permettant de classer les patientes à pronostic de plus en plus péjoratifs: N-, N+ (1 à 3 ganglions), N+ (> 3 ganglions) (17).

D/ La protéine HER2/neu et le gène HER2/neu

La protéine HER2 est le récepteur d'un facteur de croissance de la famille des récepteurs erbb tyrosine kinase(18). Cette famille comporte 4 types de récepteurs : le récepteur de l'épidermal growth factor (erbb1 ou EGFr), erbb2 (HER2), erbb3 (HER3) et erbb4 (HER4).

Ces récepteurs transmembranaires possèdent tous une activité tyrosine kinase dans leur partie intracytoplasmique. Le domaine extracellulaire forme la partie réceptrice de liaison aux ligands, l'EGF et les neurégulines (figure 1).



**Figure 1 : le récepteur dimérique HER2 :
Mécanisme de transmission transmembranaire des signaux**

Leur action intervient dans la croissance cellulaire normale aux différents stades du développement de la glande.

Le gène qui code pour la protéine HER2 est un proto-oncogène appelé *c-erbB2* ou HER2/neu. Il est situé sur le chromosome 17q21. Il code pour la protéine HER2 de 185kDa. Il existe 2 copies du gène par cellule mais son expression est variable d'un tissu à l'autre.

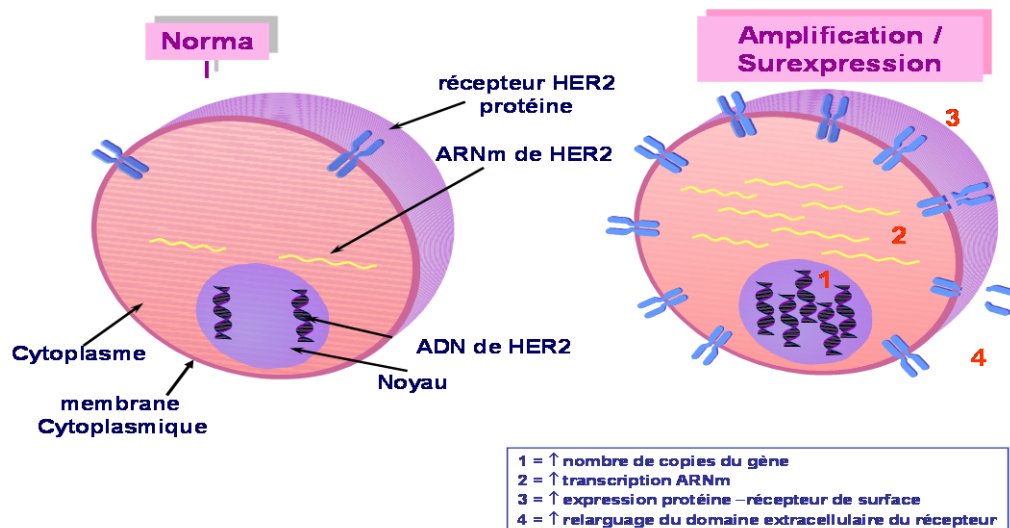
Aucun ligand n'a encore été identifié pour HER2.

L'HER2 existe sous forme d'hétérodimères avec un autre membre de la famille des récepteurs *erbB* tyrosine kinase. Cette dimérisation nécessite l'action d'un ligand spécifique. Ainsi l'action de l'EGF conduira à la formation d'un hétérodimère HER1/HER2. La liaison des neurégulines spécifiques de HER3 et

4 formera des dimères HER3/HER2 ou HER4/ HER2. Ces dimères présentent une grande affinité au ligand dont le monomère n'est autre que HER2. Cette liaison entraîne une émission très forte de signaux dans la cellule. L'HER2 se comporte donc comme un amplificateur des signaux de croissance cellulaire des récepteurs erbb.

On comprend ainsi mieux son rôle dans la cancérogenèse par un mécanisme d'amplification de la croissance cellulaire (figure 2).

Figure 2 Indicateurs d'une surproduction de HER2



Seule une surexpression classée +++, permet de bénéficier de la thérapie ciblée. Le signal immunohistochimique spécifique est un marquage membranaire des cellules néoplasiques par un anticorps couplé à un chromogène. Le test reconnu par la FDA (Food and Drug Administration) pour

évaluer la surexpression de HER2 est l'Herceptest® commercialisé par le laboratoire Dako® (19).

La technique FISH quant à elle, est très sensible, elle utilise des sondes anti sens marquées et spécifiques d'une séquence du gène HER2. Le marqueur est lui-même reconnu par un anticorps spécifique permettant de visualiser sa fixation.

On parle d'amplification pour un nombre de copies de gène supérieur à 5 ou 10. Cette technique est délicate, longue, nécessite un appareillage spécifique et coûteux. Elle permet cependant de lever l'ambiguïté lorsqu'il y a un doute dans les cas d'une expression ++ en IHC.

L'amplification et/ou la surexpression du récepteur HER2 est retrouvée dans 15 à 30% des cancers du sein. Toutefois, elle n'est pas spécifique du cancer du sein, puisqu'on la retrouve dans le cancer de la prostate, de l'ovaire, de l'estomac, de l'endomètre.

Plusieurs études ont montré que la présence d'une surexpression et/ou d'une amplification de HER2 dans les cancers du sein est un signe de mauvais pronostic. En effet, les tumeurs qui surexpriment initialement HER2 sont plus agressives, douées d'un potentiel métastatique plus important et sont moins sensibles aux traitements hormonaux et/ou à la chimiothérapie(20).

Par ailleurs les techniques de CISH (Chromogenic in Situ Hybridization) sont actuellement en plein essor : elles permettent de proposer une alternative à l'utilisation de la fluorescence (21). Ces techniques chromogéniques se rapprochent beaucoup de l'immunohistochimie et paraissent donc beaucoup plus

familiales aux anatomopathologistes qui n'ont pas encore franchi le cap de la fluorescence.

Dans le cancer du sein de nombreux facteurs de mauvais pronostic ont ainsi été mis en évidence. La taille importante de la tumeur initiale, l'invasion ganglionnaire, la présence dès le diagnostic initial de métastases, un haut grade histologique, l'absence de récepteurs hormonaux ou encore le jeune âge de la patiente (< 35 ans au diagnostic) en font partie.

HER2 est corrélé statistiquement à tous ces facteurs.



**MATERIEL
ET METHODES**

A/ Matériel :

Nous nous proposons d'analyser le statut de HER2 par technique immunohistochimique en considérant une série rétrospective de 133 cas des carcinomes infiltrants du sein colligés au service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'instruction MedV de Rabat durant la période Mai 2006-Décembre 2008.

B / Méthodes :

Les données ont été rassemblées à partir du registre Du service d'anatomie pathologique et en consultant les fiches de liaisons des patients ayant un carcinome infiltrant. On recherchera une éventuelle corrélation entre la surexpression de la protéine HER2 et des facteurs pronostiques cliniques (stade clinique), histopathologiques (taille tumorale, type histologique, grade Scarf-Bloom-Richardson, envahissement ganglionnaire et statut hormonal).

Les paramètres analysés incluent :

- ⇒ l'âge au diagnostic ;
- ⇒ la taille de la tumeur ;
- ⇒ le grade Scarf-Bloom-Richardson ;
- ⇒ le statut des récepteurs hormonaux;
- ⇒ l'incidence des tumeurs bilatérales et multifocales;
- ⇒ la présence de métastases ganglionnaires ;
- ⇒ le type de carcinome in situ (DCIS) ;
- ⇒ et le statut HER2.

Ainsi une fiche d'exploitation a été réalisée

Nom :

Prénom :

Type d'intervention chirurgicale :

Taille de la tumeur :

Type histologique :

Grade SBR :

Statut ganglionnaire :

Statut des récepteurs hormonaux :

. Récepteurs aux œstrogènes :

. Récepteurs à la progestérone :

Score de l'HerceptestTM :

Le statut des récepteurs hormonaux a été considéré positif si les récepteurs de l'œstrogène ou les récepteurs de la progestérone étaient positifs et négatif seulement si les deux récepteurs étaient négatifs.

Tous les tests d'évaluation du statut de l' HER2 ont été exécutés dans notre laboratoire avec les techniques immunohistochimique en employant le kit Herceptest de Dako.

1/Technique standard:

La fixation :

- Le prélèvement est immergé dans le fixateur pas plus de 30 min après l'intervention chirurgicale afin d'éviter la dégradation des antigènes ou les artéfacts dus au séchage.
- Fixateur utilisé : le formol tamponné à 10%, sauf pour un cas pour lequel le Bouin a été utilisé.
- Le rapport (en volume) tissu / fixateur est d'au moins 1/10
- Temps de fixation 18 à 24 h
- Les coupes congelées après un diagnostic rapide ne conviennent pas.

L'inclusion est faite en paraffine : blocs de 10x10x4mm Après coloration standard (Hématoxyline Eosine).

L'analyse au microscope optique permet de sélectionner la lame qui doit subir l'immunomarquage :

On choisit la zone où la tumeur est moins différenciée ou il y a plus de mitoses.

2 / Protocole de la Technique IHC : Herceptest de DAKO

2.a) Matériel :

➤ Contenu du kit : Matériaux et réactifs fournis (kit) :

Tableau n°1 : contenu du Kit

Description	Conditionnement
Agent bloquant des peroxydases endogènes (H ₂ O ₂ 0 à 3%)	2 x 11 ml
Anticorps anti HER2	1 x 12 ml
Contrôle négatif (Ig G1 de souris)	1 x 12 ml
Réactif de visualisation, conjugué peroxydase	2 x 11 ml
Tampon de dilution pour DAB+	15 x 11 ml
chromogène DAB+ liquide	3 x 3 ml
Tampon de lavage (TBS Tweené, x10)	2 x 1 ml
Solution de démasquage (x10)	1 x 1 ml
Lames de contrôle (2 lignées HT-29 et CAMA-1)	3 x 5

➤ Matériaux utilisés mais non fournis

- Hydroxyde d'ammonium, à 15mol/l dilué à 37 mol/l
- Coloration de contraste : Hématoxyline, comme l'Hématoxyline de Mayer à base d'eau (Dako code S3309)
- Lamelles
- Eau distillée ou déionisée (Eau de lavage)
- Four de séchage, capable de maintenir une température de 60 °C ou moins.
- Ethanol, absolu et à 95%

- Microscope optique (grossissement 4-40X)
- Milieu de montage, Dako Faramount, code S3025 ou Glycergel, code C0563
- Tissus Positifs et Négatifs pour utiliser comme contrôle du procédé.
- Lames, SuperFrost Plus, ou enduite avec poly-L-lysine, ou Dako Silanized Slides,(code S3003)

➤ **Conservation**

Stocker entre 2 et 8 °C.

➤ **Préparation des réactifs**

-Tampon de lavage

A diluer au 1/10 en eau distillée

La solution ainsi reconstituée est stable un mois à + 4 °C

-Solution de démasquage

A diluer au 1/10 en eau distillée

La solution ainsi reconstituée est stable un mois à + 4 °C

-Solution de DAB+

Transférer 1 ml de tampon de dilution dans un tube

Ajouter 1 goutte de DAB+ concentrée. Agiter

-lames de contrôle

Chaque lame de contrôle contient trois lignées cellulaires

2.b) Procédure de la technique d'immunohistochimie du laboratoire:

➤ Précautions :

Tous les réactifs sont équilibrés à température ambiante (20-25 °C) avant l'immunomarquage. De même, toutes les incubations sont effectuées à température ambiante.

Ne pas laisser sécher les coupes de tissu, car une fois sèches, les coupes de tissu peuvent présenter des colorations non spécifiques importantes.

Si la procédure de marquage doit être interrompue, les lames peuvent être conservées dans un bain de tampon après l'incubation avec l'anticorps primaire jusqu'à une heure à température ambiante (20-25 °C) sans que cela affecte les résultats de la performance du marquage.

➤ Procédures :

✚ Section des tissus

- ☞ Epaisseur de la coupe 4-5 µm (l'intensité de marquage augmente/diminue si des coupes plus épaisses/plus fines sont utilisées)
- ☞ Monter sur lames prétraitées et séchées une nuit (12 à 18 h) à 37-40°C
- ☞ 2 lames par patient sont nécessaires : (1x Her2, 1x contrôle négatif)

✚ Déparaffinage :

- ☞ Placer les lames sur une plaque à 55 °c pendant 15-30 min (la paraffine fond)

☞ Les lames de tissu doivent être déparaffinées afin d'éliminer le médium couvrant et elles doivent être réhydratées. Il faut éviter toute élimination incomplète de la paraffine : les résidus de médium couvrant conduisent à des colorations non spécifiques importantes. Cette étape doit être menée à température ambiante (20-25 °C) (tableau n°2).

1. Placer les lames dans un bain de xylène et laisser incuber pendant 5 (± 1) minutes. Changer le bain et répéter l'opération une fois.
2. Eliminer l'excès de liquide en tapotant et placer les lames dans de l'éthanol absolu pendant 3 (± 1) minutes. Changer le bain et répéter l'opération une fois.
3. Eliminer l'excès de liquide en tapotant et placer les lames dans l'éthanol à 95% pendant 3 (± 1) minutes. Changer le bain et répéter l'opération une fois.
4. Eliminer l'excès de liquide en tapotant et placer les lames dans l'eau distillée ou dé ionisée pendant 30 secondes minimum.

Tableau n°2 : Déparaffinage et réhydratation

Xylène	2 x 5 min
Alcool 100%	2 x 3 min
Alcool 90%	2 x 3 min
Alcool 70%	2 x 3 min
Eau distillée	5 min

✚ Etapes de pré-traitement : Démasquage antigénique par la chaleur :

Commencer la procédure d'immunomarquage comme Etape 1, démasquage de l'épitope (tableau n° 3).

- Démasquage à la chaleur obligatoire
- Bain –marie
- Réservoirs Dako ou en métal ou en verre type Pyrex.
- Solution de démasquage : solution fournie dans le kit Herceptest.
- Température : 95-99 °c
- Contrôle de la température : grâce à un thermomètre calibré
- Temps : 40 min
- Refroidissement : 20 min

Tableau n°3 : Démasquage antigénique

-Immerger les lames dans la solution de démasquage préalablement chauffée à 98 °C au bain marie	40 min
-sortir le bac et le laisser refroidir sur la paillasse	20 min
- rinçage en eau distillée	5 min

✚ Immunomarquage :

Réalisé selon les étapes suivantes :

1. Agent bloquant: Peroxydase (5min)
2. Ac primaire: (30min)
3. Ac secondaire: (30min)
4. Chromogène: 1goutte chromogène +1cc DAB substrat. (10 min)
5. Rincer la lame en Eau de robinet+Eau distillée.

✚ *Faire une contre coloration légère avec l'hématoxyline aqueuse.*

✚ *Déshydrater, sécher et monter en utilisant des réactifs propres.*

2/ Interprétation du Marquage

L'interprétation de l'immuno marquage est validée par deux pathologistes expérimentés (à l'aide d'un microscope bi-tête). Chacun des deux pathologistes propose un score. En cas de concordance, le score proposé est retenu. En cas de discordance, une discussion a lieu aboutissant à un consensus sur un score qui sera alors retenu.

Ainsi, pour la détermination de l'expression de la protéine HER2, seules les caractéristiques et l'intensité de la coloration de la membrane sont pris en compte en utilisant l'échelle présentée sur le tableau n°4.

L'évaluation des lames est faite sous microscope optique. Pour l'évaluation de la coloration et des intensités immunocytochimiques, un grossissement de 10x convient.

L'utilisation d'un objectif avec un grossissement de 20-40 x est utile pour la confirmation des intensités.

La coloration cytoplasmique doit être considérée comme non spécifique et ne peut être incluse dans l'évaluation de l'intensité de la coloration membranaire(22).

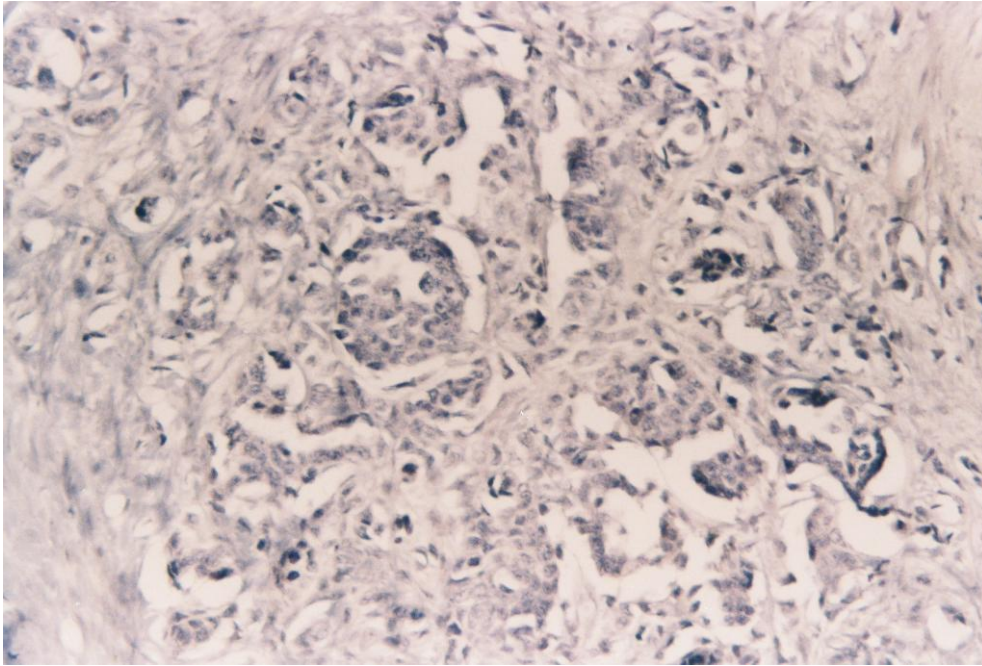
Afin d'aider à la distinction des colorations 0, 1+, 2+ et 3+ on s'est rapporté à "Atlas for Interpretation of HercepTest™ Staining" de Dako pour des images représentatives des intensités de coloration utilisées pour scorer l'Herceptest™ dans le cancer du sein .

Les résultats obtenus sont classés comme négatifs (score 0 et 1+), faiblement positifs (score 2+) et fortement positifs (score 3+) (tableau n°4).

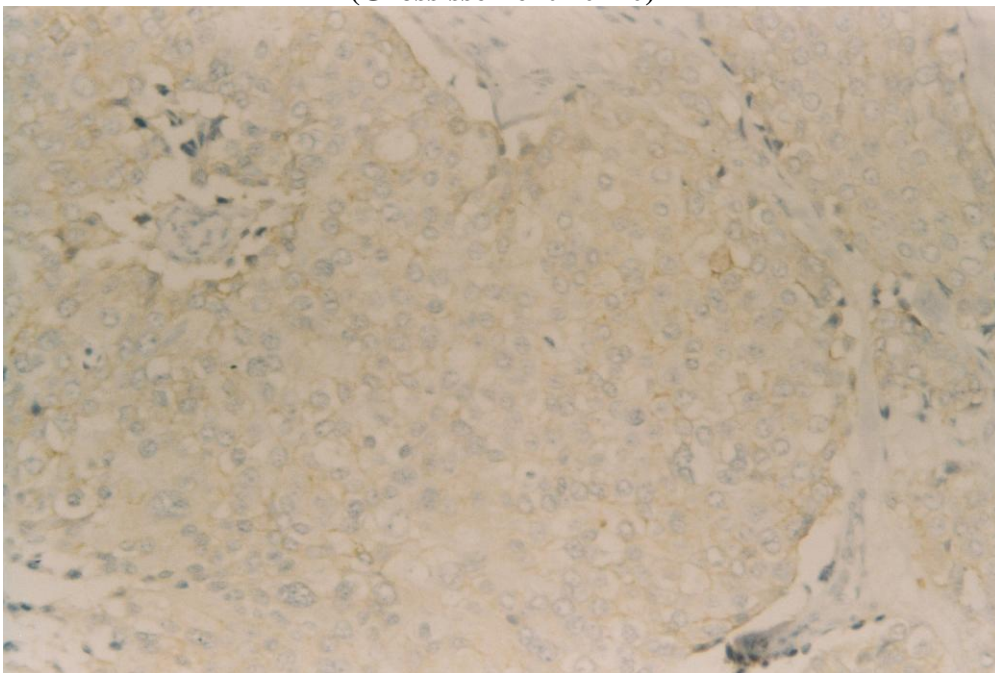
Les figures (3,4,5,6) de certains cas de notre série illustrent ces degrés d'expression de la protéine HER2 .

Tableau n°4 : Intensité et motif de coloration

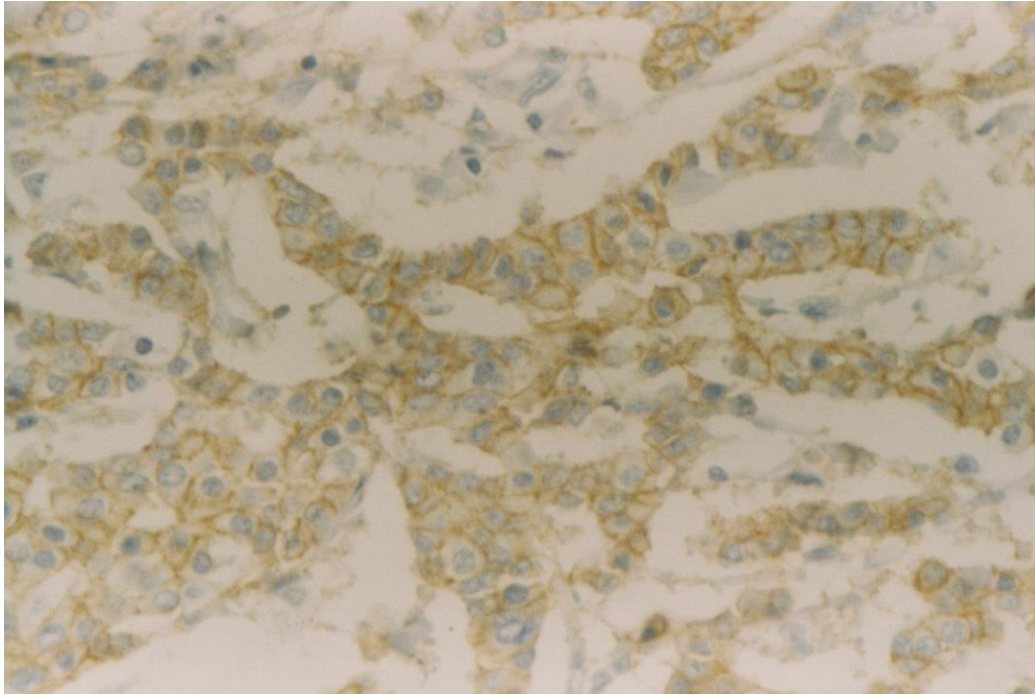
Motif de coloration	Intensité (Rapporter au médecin traitant)	Evaluation de la Surexpression de protéine HER2. (Rapporter au médecin traitant)
Aucune coloration observée ou coloration membranaire dans moins de 10% des cellules tumorales.	0	Négatif
Coloration faible à peine perceptible de la membrane dans plus de 10% des cellules tumorales Cellules colorées uniquement sur une partie de leur membrane.	1+	Négatif
Coloration membranaire faible ou modérée et complète observée dans plus de 10% des cellules tumorales.	2+	Faiblement positif
Coloration membranaire forte et complète dans plus de 30% des cellules tumorales.	3+	Fortement positif



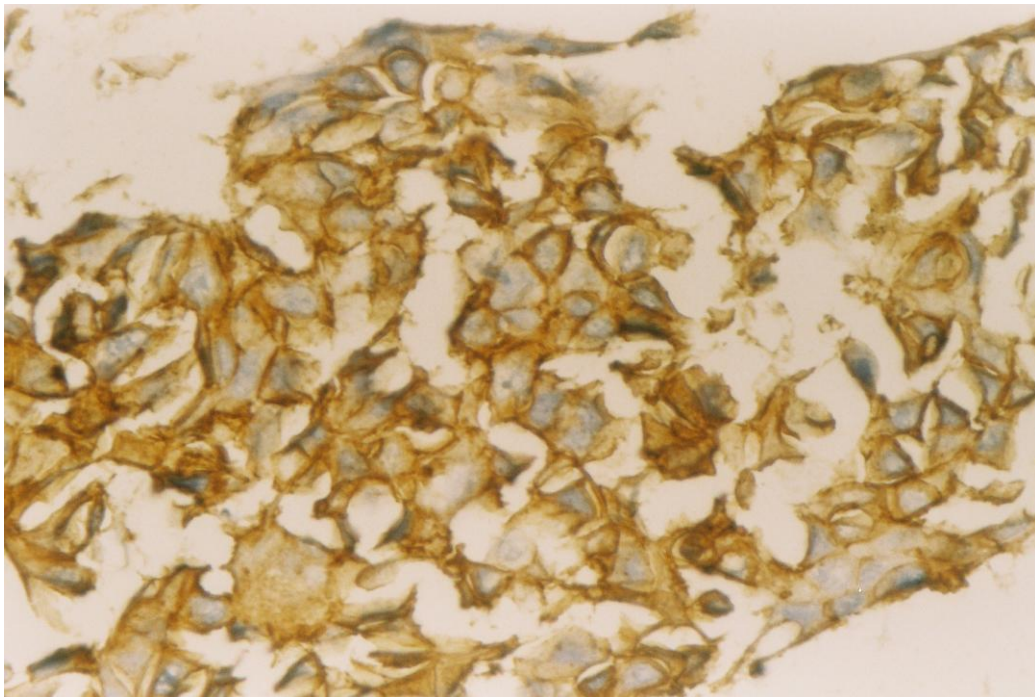
**Figure 3 : Score 0 : Aucune coloration observée de la membrane
(Grossissement 10x10)**



**Figure 4 : Score 1 : Coloration faible à peine perceptible de la membrane
(Grossissement 20x10)**



**Figure 5 : Score 2 : Coloration membranaire modérée et complète
(Grossissement 40x10)**



**Figure 6 : Score 3 : Coloration membranaire forte et complète
(Grossissement 40x10)**

Pour chaque opération d'immunomarquage, les lames doivent être examinées en suivant l'ordre présenté dans le tableau n°5 afin de déterminer la validité de chaque opération et permettre une évaluation semi-quantitative de l'intensité de la coloration des échantillons de tissu

Tableau n°5 : Ordre d'évaluation des lames

Ordre de Lecture des Lames	Rationale
1. Lames de contrôle contenant les trois lignées cellulaires	<p>La présence d'une coloration membranaire (circonférence) marron dans la Lignée de Contrôle Cellulaire 3+ SK-BR3 , une circonférence partielle marron dans la Lignée de Contrôle Cellulaire 1+ MDA-175 et l'absence de coloration dans Lignée de Contrôle Cellulaire 0 MDA-231 indique un dosage valide.</p> <p>Une coloration membranaire ponctuée et discontinue est présente dans une quantité petite à modérée de cellules dans la Lignée de Contrôle Cellulaire 1+ MDA-175. Dans cette lignée cellulaire on peut également observer une immunocoloration en point dans la région de Golgi du cytoplasme.</p> <p>La présence d'une coloration marron dans la Lignée de Contrôle Cellulaire 0 MDA-231 (négative pour la coloration de la protéine HER2) indique qu'il s'est produit une coloration non spécifique pendant le dosage. Les résultats des dosages peuvent être invalidés par la surcoloration.</p>
2. Lame de Tissu de Contrôle Positif	On doit observer la présence d'une coloration membranaire marron. La coloration du cytoplasme et des tissus négatifs ne doit pas excéder 1+.
3. Lame de Tissu de Contrôle Négatif	L' ABSENCE de coloration spécifique dans la Lame de Tissu de Contrôle Négatif confirme le manque de réactivité croisée du kit avec les cellules/composants cellulaires. Si cette coloration spécifique de la membrane a lieu dans la Lame de Tissu de Contrôle Négatif, les résultats des échantillons du patients doivent être considérés comme invalides.
4. Lame de tissu du patient colorée avec le Réactif de Contrôle Négatif.	<p>L'absence de coloration membranaire spécifique vérifie le marquage spécifique de l'antigène cible par l'anticorps primaire.</p> <p>D'autres colorations marron ou des ombrages ayant lieu dans le cytoplasme des échantillons traités avec le Réactif de Contrôle Négatif, comme les tissus conjonctifs, les leucocytes, les érythrocytes et les tissus nécrotiques, doivent être considérés comme non spécifiques et doivent être rapportées dans la section commentaire de la fiche technique.</p>
5. Lame de tissu du patient colorée avec le l'anticorps primaire.	Lorsque la surexpression de la protéine HER2 est détectée dans l'échantillon, elle apparaît comme une circonférence marron localisée dans la membrane cellulaire des cellules tumorales traitées à l'anticorps primaire.

A decorative frame consisting of four thick black L-shaped corner pieces at the corners, connected by thin horizontal and vertical lines forming a rectangular border.

RESULTATS

1/ Données Démographiques :

Les données étaient disponibles pour 133 patients ayant un carcinome invasif du sein, dont 130(97,8%) étaient de sexe féminin et 3(2,2%) de sexe masculin.

L'âge médian au moment du diagnostic est de 48 ans avec un intervalle de 20 à 80 ans.

2/ Données anatomopathologiques

2.1/ Taille tumorale :

La taille moyenne de la tumeur dans notre série est de 4,23cm avec des extrêmes allant de 0.4cm à 13 cm

2.2/ Type histologique et stade TNM :

La majorité des tumeurs étaient de type carcinome canalaire infiltrant (CCI) : 117 cas soit 87.9%, de stade I ou II TNM, unilatérale, uni focale.

2.3/ Statut ganglionnaire :

94 cas étaient sans métastases ganglionnaires associées soit 72% : voir tableau n° 6.

Tableau n°6 : données anatomopathologiques

Taille tumorale moyenne (mm)	42 mm
Grade SBR	
1	34 cas
2	75 cas
3	21 cas
Statut ganglionnaire	
0	94 cas
Entre 1 et 3 et plus	37 cas
Statut des récepteurs hormonaux	
RH+	59cas
RH-	58cas
Type histologique: carcinome canalaire infiltrant	117 cas (87.9%)
Autre types :	
Carcinome lobulaire infiltrant	5 cas
Carcinome neuroendocrine	4 cas
Carcinome mucineux	2 cas
Carcinome apocrine	1 cas
Carcinosarcome	1 cas
Mastite carcinomateuse	2 cas
Carcinome à cellule claire	1cas

3/ Score de l' HER2 :

La protéine HER2/neu est surexprimée dans 30 cas soit 22,5% des 133 cas de notre série (tableau n°7).

HercepTest Score	Nombre de cas	Pourcentage
0	64 cas	48,48%
+1	23 cas	17,42%
+2	15 cas	11,36%
+3	30 cas	22,50%

4/Corrélations

La corrélation entre le statut HER/neu et les autres facteurs pronostiques classiques a été effectuée en utilisant le test statistique de la loi de χ^2 de Pearson dont les résultats sont interprétés de la façon suivante :

- $5\% > P\text{-value} \geq 1\%$: test significatif rejet à 5% ; acceptable à 1%
- $1\% > P\text{-value} \geq 1\%$: test très significatif
- $1\% > P\text{-value}$: test hautement significatif

4.1/ Type histologique :

Tableau n°8 : Corrélacion expression HER2/ Type histologique

Type tumoral	Herceptest: - (score 0,1,2)	Herceptest:+ (score3)	Total
-CCI	92 cas	25 cas	117 cas
-CLI	4 cas	1 cas	5 cas
-Types spéciaux	7 cas	4 cas	11 cas
-Tous types confondus	103 cas	30 cas	133 cas

P-value calculée est de 0,4

4.2/ Grade SBR :

Remarque : grade SBR non disponible pour 3 cas.

Tableau n°9 : Corrélation expression HER2/ grade SBR

Grade SBR	Herceptest : - (score 0,1,2)	Herceptest : + (score3)	Total
1	29 cas	5cas (15%)	34 cas
2	54 cas	21 cas (75%)	75 cas
3	17 cas	4 cas (10%)	21 cas
Tous les grades	100 cas	30 cas	130 cas

P-value calculée est de 0,22

4.3/ Corrélation Her2/statut ganglionnaire :

Remarque : statut ganglionnaire non disponible pour 2 cas

Tableau n°10 : Corrélation expression HER2/ statut ganglionnaire

Statut ganglionnaire	Herceptest :-(score 0,1,2)	Herceptest :+(score3)	Total
0	89 cas	5 cas	94 cas
Entre 1et 3 et plus	28 cas	9cas	37cas
Tous statuts confondus	117 cas	14cas	131 cas

P-value est de 0,1

4.3/Corrélation HER2/statut des récepteurs hormonaux:

Remarque : statut des récepteurs hormonaux non disponible pour 16 cas en raison de l'épuisement du bloc.

Tableau n°11 : Corrélation expression HER2/ statut des récepteurs hormonaux

Statut des récepteurs hormonaux	Herceptest :- (score0,1,2)	Herceptest :+(score3)	Total
RH+	47 cas	12 cas	59 cas
RH-	42 cas	16 cas	58 cas
Tout statut confondu	89 cas	28 cas	117 cas

P-value est de 0,38

4.4) Corrélation HER2/taille de la tumeur

Remarque : taille tumorale non disponible pour 26 cas, pour ces cas le laboratoire ne dispose que d'une biopsie de la tumeur.

Tableau n°12 : Corrélation expression HER2/ taille de la tumeur

Taille de la tumeur	Herceptest :- (score 0,1,2)	Herceptest :+ (score 3)	Total
Tumeurs dont la taille $\geq 4,23$ cm	22 cas	6 cas	28 cas
Tumeurs dont la taille $< 4,23$ cm	65 cas	14 cas	79 cas
Toutes tailles confondues	87 cas	20 cas	107 cas

P-value est de 0,15

4.5) Corrélation HER2/Age du patient :

Remarque : Age non disponible pour 6 cas (fiches mal remplies).

Tableau n°13 : Corrélation expression HER2/ Age du patient

Age du patient	Herceptest :- (score 0,1,2)	Herceptest :+ (score 3)	Total
Age ≥ 48ans	43 cas	12 cas	55 cas
Age < 48ans	63 cas	14 cas	77 cas
Tous âges confondus	106 cas	26 cas	127 cas

P-value est de 0,5



DISCUSSION

Les relations entre la surexpression de HER-2 et l'évolution des cancers du sein d'une part, et les possibilités thérapeutiques nouvelles par anticorps anti-HER-2 d'autre part ont fait du statut HER-2 un élément recherché de manière courante actuellement dans les cancers du sein. La détermination du statut HER2 peut être effectuée soit par la recherche de l'amplification du gène soit par celle de la surexpression de la protéine codée par ce gène. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées, seules les méthodes morphologiques font actuellement l'objet de recommandations par les instances internationales.

Plusieurs études ont montré que la présence d'une surexpression et/ou d'une amplification de HER2 dans les cancers du sein est un signe de mauvais pronostic. En effet, les tumeurs qui surexpriment initialement HER2 sont plus agressives, douées d'un potentiel métastatique plus important et sont moins sensibles aux traitements hormonaux et/ou à la chimiothérapie (23).

Dans le cancer du sein de nombreux facteurs de mauvais pronostic ont ainsi été mis en évidence. La taille importante de la tumeur initiale, l'invasion ganglionnaire, la présence dès le diagnostic initial de métastases, un haut grade histologique, l'absence de récepteurs hormonaux ou encore le jeune âge de la patiente (< 35 ans au diagnostic) en font partie. HER2 est corrélé statistiquement à tous ces facteurs.

Dans notre travail, la recherche de la surexpression de HER2 a été réalisée pour 133 patients dont trois de sexe masculin durant la période mai 2006 – décembre 2008.

Selon les travaux publiés, en moyenne 20 à 30% des cancers primaires du sein surexprimeront le HER2/neu (24). Nous avons découvert que sur 133

dossiers de cancer du sein analysés, 22.5% des cas surexprimaient la protéine HER2/neu. Ce résultat semble satisfaisant.

Le test hybridation in situ par fluorescence a été réalisé pour un seul cas de notre série et n'était pas concluant car la fixation a été faite au Bouin.

A/ Problèmes techniques :

1. La fixation :

Le problème de la fixation est primordial pour l'IHC de HER 2 (journées ACP France 2000). Une étude réalisée par F.penault-Llorca (25) a montré l'influence du fixateur : tout d'abord le liquide de Bouin est à proscrire. Ensuite dans cette étude, les meilleurs fixateurs apparaissent par ordre de classement : l'alcool-formol, le métacharmin (mais faux positifs), le formol tamponné. La durée idéale de fixation est de 24 heures ; elle est probablement à optimiser pour chaque laboratoire ou chaque groupe de laboratoires une fois le choix du fixateur effectué.

Des seuils doivent être déterminés, et il est évident que les résultats diffèrent selon qu'on travaille en congélation ou après inclusion en paraffine.

L'Herceptest est un kit standardisé approuvé par la FDA en mai 1998 pour la sélection des patientes en vue d'un traitement par l'herceptine aux USA. Toute la polémique autour de ce kit a débuté en 1999 par la publication d'un article de Jacobs T J dans JCO de 1999(26).

Cet article a fait un grand bruit lors de sa publication car il complètement discrédité, à l'époque, le kit Herceptest TM.

Dans cette étude, 48 cas HER2, négatifs par deux tests IHC et ne présentant par d'amplification par la FISH, ont été retestés avec HerceptestTM. Ces cas

provenaient d'une série consécutive de 100 cas fixés en formol alcool. Le pourcentage de cas positifs était respectivement de 22.9% et 23.7% avec un taux d'amplification par FISH de 25.8%. Parmi ces 48 cas négatifs, il était surprenant d'observer 21 cas 2+ (43.8%) et 7 cas 3+ (14.6%).

En fait, la plupart des cas présentaient aussi un marquage des structures tissulaires normales adjacentes (témoin interne de la technique IHC, normalement négatif). Ceci témoignait donc d'une sensibilité trop élevée du kit Herceptest dans cette étude.

Si l'on recalcule le score IHC en soustrayant le marquage des structures non tumorales (normalement négatives) au marquage des structures tumorales, il ne reste plus que 3 cas présentant un score supérieur ou égal à 2+, donc considérés comme positifs aux USA ; toutefois, les auteurs ne précisent pas si ces cas sont 2+ ou 3+.

Ainsi, selon que l'on prenne ou non en compte le marquage non spécifique du tissu non tumoral, la spécificité de l'Herceptest passe de 93.2% à 41.6%.

Il est clair aujourd'hui que cet article est basé sur des résultats incorrects. En effet l'utilisation de fixateurs alcooliques n'est pas recommandée avec Herceptest, la sensibilité du kit dans ces conditions étant trop élevée. Le marquage du tissu normal dans ces deux études en témoigne.

Il est important en effet que ce dernier soit négatif. Deux lettres à JCO (27) avaient déjà soulevé le problème de la forte sensibilité de l'Herceptest ainsi que de l'anticorps polyclonal DAO485 (DAKOCYTOMATION) avec des taux de positivité 2+ et 3+ trop élevés (supérieurs à 60% et 50%). Dans notre série les scores de positivité 2+ et 3+ sont respectivement 11.36% et 22.5%, sachant que

le fixateur utilisé était le formol tamponné avec une durée moyenne de 48 heures minimum.

Une autre lettre publiée un peu plus tard dans la même revue par Espinoza F et Anguiano A (28) montre que dans une équipe entraînée, les résultats des tests effectués avec HercepTest sont satisfaisants et bien corrélés aux résultats de leur test « maison » (soit 22.5% de cas positifs).

Depuis plusieurs articles ont été publiés montrant une bonne sensibilité et spécificité d'HercepTest.

Tous les fixateurs courants sont utilisables mais le type de fixateur utilisé influe sur le signal immunohistochimique et la technique doit lui être adaptée(29).Mais dans tous les cas, il ne faut pas utiliser le Bouin, car en cas de score 2+ , aucune étude de biologie moléculaire n'est possible étant donné que l'acide picrique (élément constitutif du Bouin) détruit les acides nucléiques.

2. Témoins négatifs et positifs :

Chaque fois que cela est possible, l'échantillon tumoral doit être accompagné de tissu non tumoral (prélèvement réalisé à l'interface entre la tumeur et le tissu environnant ou fragment tumoral accompagné d'un autre fragment prélevé dans une zone non tumorale et inclus dans le même bloc). Si la technique immunohistochimique est bien étalonnée, les glandes mammaires normales ne doivent pas présenter de marquage membranaire complet et constituent un témoin négatif pour HER2 (absence de surexpression) (figure n° 7).

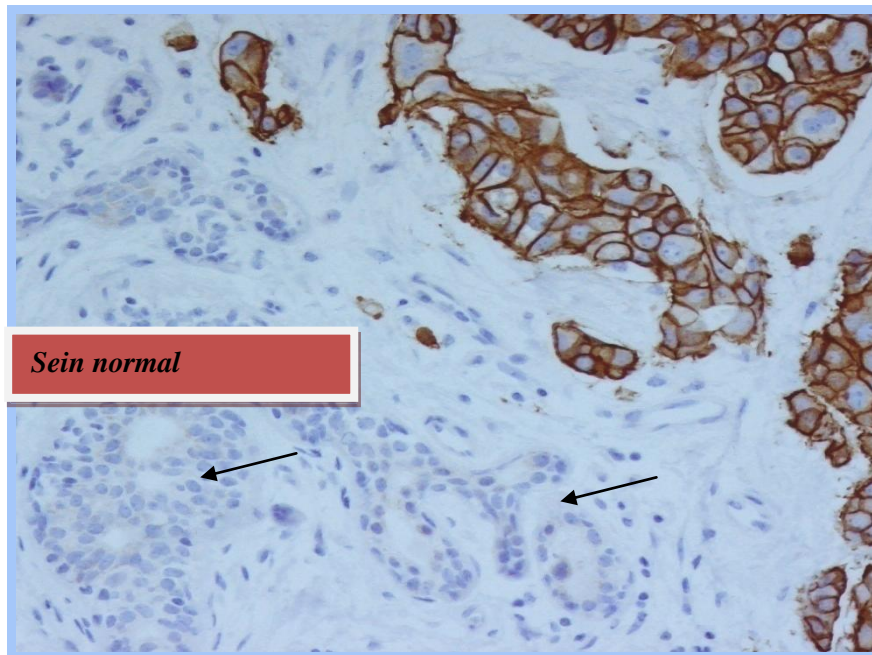


Figure n°7 : Absence de marquage des glandes mammaires normales (G x100) (flèches)

Il convient de vérifier régulièrement que les pourcentages de cas positifs observés restent dans les limites rapportées dans la littérature. La positivité de cas de carcinomes lobulaires de forme classique, ou à l'inverse, l'absence de marquage de plusieurs carcinomes canalaire infiltrants de haut grade à grandes cellules, doit attirer l'attention du pathologiste. Il pourrait s'agir respectivement de faux positifs ou bien de faux négatifs. Il convient alors de vérifier la dilution de l'anticorps et/ou la préservation des sites antigéniques (immunodétection par la vimentine par exemple).

D'autre part l'introduction systématique de témoins positifs est indispensable pour l'analyse immunohistochimique de HER2. Certains auteurs préconisent d'utiliser des préparations cellulaires obtenues à partir de lignées dont le statut de HER2 est connu. Dans un souci de standardisation de l'IHC ; il

semble préférable d'utiliser des coupes tissulaires préparées comme les échantillons tumoraux à analyser et dont le statut HER2 aura été préalablement déterminé ou des cas connus pour présenter une forte surexpression de HER2 : maladie de Paget du mamelon (fig. n°8), CIS de haut grade de type comédocarcinome (fig. n°9).

Dans notre série nous utilisons toujours chaque fois que possible un témoin interne négatif et la lame fournie avec le Kit et contenant trois lignées cellulaires dont le statut HER2 est connu. Chaque fois qu'un doute persiste, nous utilisons un témoin externe négatif et un témoin externe positif.

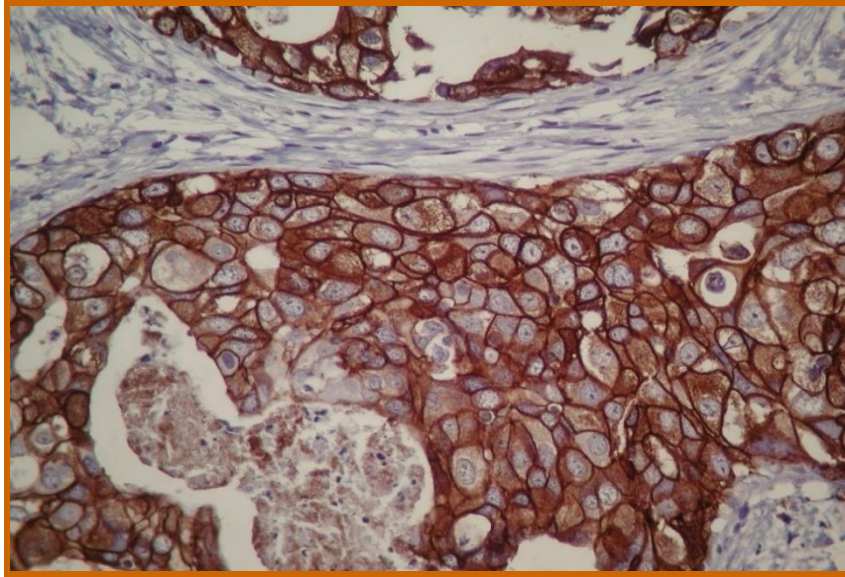


Figure n°8 : CIS de haut grade (G x 400)

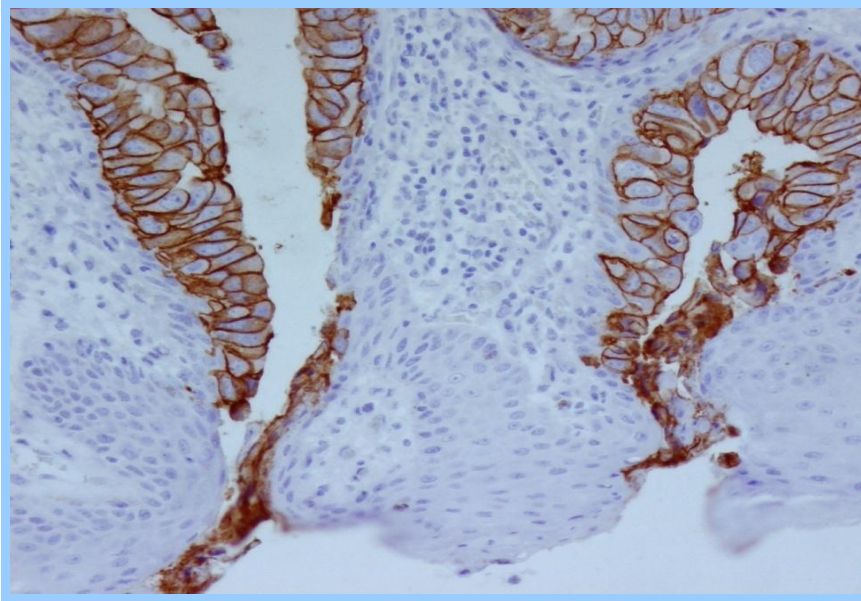


Figure n°9 : Maladie de Paget du mamelon (G x 400)

3. Prétraitement par la chaleur et dilution de l'anticorps :

Les conditions de fixation et de prétraitement des lames peuvent considérablement modifier le signal. S'il n'existe pas de fixateur idéal, il faut savoir que la fixation en liquide de Bouin est délétère pour la plupart des antigènes (et plus particulièrement pour ceux reconnus par le Tab 250) (30). Mais l'adjonction d'un prétraitement permet de pallier cet effet dans de nombreux cas. Les fixateurs alcooliques, nous l'avons vu, peuvent favoriser un marquage cytoplasmique retrouvé plus fréquemment avec le CB11, 3B5 (granulaire) et DA 485.

Une restauration antigénique par la chaleur augmente le seuil de détection. Le risque est de détecter des cas dont le niveau d'activation d'HER2 est faible et dont la signification clinique est encore obscure en termes de pronostic et de réponse à une thérapeutique.

Lors d'un prétraitement, il convient également d'ajuster la dilution de l'anticorps. Plus des 4/5 des études de la littérature utilisent des anticorps sans restauration antigénique et le pourcentage moyen de tumeurs HER2 «positives» est de 20 à 30%.

L'idéal pourrait être de disposer de lignées cellulaires que chaque service pourrait étalonner selon son protocole habituel.

Dans l'étude de cas rétrospectifs, il convient de privilégier une technique sensible, le protocole de conditionnement tissulaire n'étant pas maîtrisé.

B/ Herceptest

Le test Herceptest® a été au cœur d'une polémique autour de la fiabilité de l'IHC (31-32), à partir d'une publication de Jacobs et al(31) alléguant sa trop grande sensibilité et sa production de faux positifs. En fait, les conclusions étaient fondées sur des résultats obtenus à partir de tissus fixés en formol-alcool. Ce type de fixateur à base d'alcool, qui préserve très bien les sites antigéniques, n'est pas recommandé avec ce kit conçu pour une sensibilité optimale. Beaucoup d'études ont par la suite « réhabilité » le kit Herceptest®, en montrant son excellente corrélation avec la technique de FISH (33-34).

Il est important de rappeler ici qu'il est indispensable de suivre rigoureusement toutes les étapes et les consignes du protocole pour obtenir des résultats fiables. Pour les anticorps utilisés hors kit, les dilutions préconisées par les fabricants sont trop concentrées.

Pour valider sa technique, le pathologiste peut suivre les recommandations du GEFPICS(35). Les anticorps CB11 et A485 donnent des résultats équivalents moyennant l'adaptation des conditions techniques reposant principalement sur l'utilisation d'un démasquage antigénique en tampon citrate à pH 6 et sur une dilution importante de l'anticorps primaire (CB11 de 1/500 à 1/800 ; A485 de 1/400 à 1/500 avec les nouveaux lots d'anticorps dont la titration est plus basse).

Tous les fixateurs peuvent être utilisés à condition d'adapter la technique. Une vigilance importante est nécessaire concernant les lots d'anticorps et les réactifs en général.

Des problèmes récents ont surgi avec des lots d'anticorps polyclonaux Dako dont la concentration avait été diminuée de moitié alors que les références

du produit et le prix n'avaient pas été modifiés. Une information réduite et peu lisible apparaissait sur les fiches techniques.

Des problèmes ont également été notés avec des systèmes de révélation chez Ventana, qui se sont avérés générateurs de faux positifs et qui ont par la suite, grâce à la vigilance des pathologistes, été retirés de l'indication « test HER2 ».

La nouvelle législation européenne concernant les réactifs de laboratoire et les procédures de réactovigilance devraient nous permettre à l'avenir d'éviter, au moins en partie, ces problèmes.

C / Recommandations techniques pour des résultats optimaux

Des recommandations récentes françaises ont été publiées (35,36).

La mise en évidence de HER2 est un peu différente de l'immunohistochimie courante : il s'agit ici de mettre en évidence une surexpression et non une expression basale.

Toute la difficulté de cette technique va être de mettre en évidence **UNIQUEMENT** la surexpression du récepteur HER2.

A l'état normal, on trouve environ 10 000 récepteurs à la surface cellulaire et jusqu'à 100 fois plus en cas de surexpression (37).

-Ce qu'il faut faire :

- Réaliser le prétraitement par la chaleur
- Calibrer sa technique d'immunohistochimie selon les recommandations déjà publiées (Penault-Llorca 2002, Wolff 2007) :

Il est capital que l'évaluation IHC du statut HER2 soit optimisée et fiable. La sensibilité de la technique doit être ajustée de manière à ne pas produire de faux négatifs ou de faux positifs.

Ainsi, pour disposer d'un protocole IHC fiable permettant de détecter un pourcentage «attendu» de carcinomes infiltrants surexpriment HER2, il faut calibrer sa technique :

- par rapport à la technique de FISH : la concordance entre IHC et FISH doit dépasser 90%.
- par rapport à des témoins contrôles externes.

Une technique d'IHC bien calibrée permet de réduire le pourcentage de cas douteux HER2 (2+) en IHC.

- Utiliser un test standardisé en suivant rigoureusement les recommandations du fabricant (Jacobs 1999, Penault-Llorca 2002, Zarbo 2003)
- Soumettre le laboratoire à l'assurance qualité interne (contrôles positifs et négatifs) et externe (tests nationaux) ou internationaux

– **Ce qu'il ne faut pas faire :**

- Fixation au Bouin aqueux ou alcoolique (qui ne permet pas de réaliser un test par FISH ensuite et n'est pas recommandé pour la CISH car les résultats sont aléatoires)
- Hypofixation ou surfixation (les techniques réalisées ensuite ne sont pas fiables)

- **Que faire quand on a un résultat 2+ ?**
 - Vérifier tout d’abord les témoins de la réaction
 - Si le cas 2+ est confirmé : tester le cas par une technique d’hybridation in situ

- **Que faire si la technique n’est pas satisfaisante** (marquage du tissu normal, marquage cytoplasmique intense, hétérogénéité du marquage) ?
 - Vérifier tout d’abord les témoins de la réaction
 - Si les témoins sont valides : refaire la technique en modifiant des paramètres comme le prétraitement; en cas d’échec, le test par une technique d’hybridation in situ s’impose

- **Recommandations internationales pour la fixation** (Going 2001, Hartmann 1988, Henson 1995, Henson 1997, Subramaniam 2005, Wolff 2007) :
 - Il est recommandé d’utiliser de préférence du **formol tamponné à 10%** mais, pour l’IHC néanmoins, d’autres fixateurs peuvent être utilisés à condition d’adapter la technique.
 - **Une vigilance importante** est nécessaire concernant les lots d’anticorps et les réactifs en général.
 - L’IHC est considérée comme la **première option pour l’évaluation du statut HER2** (Bilous 2003, Lacroix-Triki 2006, Trojan 2001).

Dans notre série tous ces impératifs techniques ont été respectés.

D/ L'interprétation :

L'interprétation des immunomarquage nécessite aussi un apprentissage ; elle est délicate pour les positivités intermédiaires

Le kit HercepTest est utilisé dans les laboratoires de référence aux USA et au Royaume-Uni. Un problème, souvent mis en avant pour ce test et pour d'autres anticorps anti HER2, est la façon d'établir le score (plus particulièrement pour les cas 2+).

En Europe, un cas HER positif est un 3+, aux USA il peut être 2+ ou 3+.

Beaucoup de problèmes de reproductibilité sont venus de la difficulté de différencier 2+ et 3+. Tsuda et al, (38), montrent que la reproductibilité d'interprétation est meilleure si l'on compare les 3+ au 0+,1+,2+, et ce quel que soit le test utilisé (HercepTest ou autre).

De même Perez et al, (39), montrent que les cas 2+ (216 dans leur étude) présentent une amplification du gène HER, forte dans seulement 12% des cas. Ils sont donc des cas à priori négatifs jusqu'à preuve du contraire. Ainsi la détermination du score doit encore être améliorée pour se rapprocher d'avantage de la FISH considérée comme la technique de référence, ou d'autres techniques d'hybridation in situ non fluorescente (CISH,dual color CISH).

Pour l'IHC, le score actuellement utilisé dans les essais cliniques est le score de l'Herceptest®.

Ce score est non optimal. Il a été initialement conçu pour séparer les cas considérés comme positifs (2+ et 3+) des cas négatifs (0, 1+). Mais les cas 2+, on le sait maintenant, ne sont pas faiblement positifs et doivent être considérés

comme négatifs jusqu'à preuve du contraire (en général par la recherche d'une amplification par FISH, présente dans 5 à 20% des cas) (31).

Les travaux du GEPFICS ont montré qu'un seuil de positivité de plus de 30% de cellules marquées augmentait le taux de concordance avec le statut du gène par FISH (40). Ce nouveau score, confirmé en partie par certains auteurs (41), est très prometteur. Cependant, il doit encore être validé dans des études cliniques, en particulier par rapport à la réponse au trastuzumab.

➤ *État des recommandations internationales* (Bilous 2003, Ellis 2000, Lacroix-Triki 2006, Wolff 2007, Zarbo 2003)

L'ASCO a publié fin 2006 des recommandations pour la pratique du test HER2 (Wolff 2007).

Les scores de positivité sont différents aussi bien pour l'IHC que pour la FISH.

- Pour l'IHC, le score proposé a une valeur seuil de 30% de cellules marquées en gardant les mêmes catégories que le score Herceptest (tableau n°8).
- Pour la FISH, les cas sont amplifiés pour un ratio HER2/CEP 17 supérieur ou égal à 2.2 et non amplifié pour un ratio inférieur à 1.8.
- Pour une tumeur dont le ratio est situé entre ces deux valeurs, le statut génique d'HER2 est indéterminé et la prise en charge de la patiente doit être évaluée au cas par cas en statuant sur les différents tests, les conditions de fixation et les scores de réponse.

O Les indicateurs de bonne qualité technique :

- a. Nombre de cas positifs attendus selon la population étudiée (entre 15 et 30%)
- b. Nombre de cas 2+ (indicateurs de dérive technique) devant se situer aux alentours de 10-20% des cas
- c. Association d'HER2 (+) avec un profil particulier (grade III, RH négatifs, tumeurs inflammatoires) et des HER2 (-) (grade 1, récepteurs très positifs, carcinomes lobulaires classiques, tubuleux, médullaires) (Ménard 2001)

Les laboratoires amenés à déterminer le statut tumoral HER2 doivent impérativement participer à des contrôles de qualité en relation avec des centres spécialisés régionaux ou nationaux.

Dans notre série, nous retrouvons ses indicateurs de bonne qualité : le score 3+ est retrouvé dans 22,5% et le score 2+ dans 11,36%.

**Tableau n°14: Score IHC (ASCO-CAP 2006) Arch Pathol Lab Med—
Vol 131, January 2007**

	Marquage	Interprétation	Signification clinique
0	absence de marquage membranaire ∇ %	négatif	pas de traitement
1+	Marquage faible et partiel ∇ % des cellules	négatif	pas de traitement
2+	Marquage membranaire faible/modéré et complet, de plus de 10 % des cellules	cas douteux	indication de FISH-CISH
3+	Marquage membranaire fort et complet de plus de 30 % des cellules	positif	traitement

❖ **Recommandations pour la lecture des lames : Interprétation du Marquage de HercepTest™.**

La plupart des carcinomes métastatiques du sein dosés pour la surexpression de la protéine HER2 ont une intensité de coloration de 0 ou 3+. Alors que dans la majorité des cas le résultat est clair, un petit pourcentage d'échantillons présente une intensité de 1+ ou 2+ et sont difficiles à interpréter. Utiliser les directives suivantes pour l'interprétation de la coloration HercepTest™ dans votre laboratoire.

- Evaluer la Lignée Cellulaire de Contrôle pour valider la performance de l'essai.
- Evaluer les Lames de Contrôle Positif et Négatif.
- Pour la première évaluation, un marquage des tissus à l'hématoxyline et l'éosine (H&E) est recommandé. (La tumeur peut ne pas être évidente au cours de l'observation d'échantillons colorés avec HercepTest™. Le pathologiste doit se munir d'une lame colorée avec H&E pour vérifier la présence de la tumeur.). Le dosage de HercepTest™ doit être mené sur des coupes en paire (coupe en série) provenant du même bloc de paraffine que celui de l'échantillon.
- Evaluer sous un grossissement faible les sections colorées pour la surexpression de la protéine HER2. La majorité des cas positifs sont évidents sous grossissement faible.
- Des zones de l'échantillon correctement marquées et préservées doivent être utilisées pour établir une détermination du pourcentage de cellules tumorales positives.

- En général, l'intensité des cas doit être évidente sous un grossissement faible. Si la détermination au niveau des cas à la frontière 1+/2+ est difficile sous un grossissement faible, l'intensité est souvent de 1+.
- Pour vérifier la coloration membranaire, utiliser un grossissement de 20-40 x.
- Si dans la majorité des cas les cellules tumorales présentent une coloration membranaire complète dont l'intensité est de 2+ ou 3+. Adopter le grossissement 20-40x pour confirmer les résultats.
- Dans la majorité des cas 3+, au moins 80% des cellules tumorales sont colorées et la coloration membranaire est intense.
- Si l'échantillon est proche de la limite de 10% des cellules tumorales positives, on recommande de compter un minimum de 100 cellules tumorales afin de déterminer le pourcentage de cellules colorées.
- Si la membrane présente une coloration complète d'intensité faible à modérée dans plus de 10% de cellules tumorales, l'intensité de l'échantillon est de 2+. Ceci s'accompagne en général d'une coloration incomplète de la membrane dans la majorité des cellules tumorales restantes.
- Si moins de 10% de cellules tumorales ont une coloration membranaire circonférentielle complète, alors que d'autres cellules tumorales présentent une coloration incomplète de la membrane, le résultat d'intensité est de 1+.
- Si moins de 10% des cellules tumorales ont une coloration membranaire circonférentielle complète ou non, le résultat d'intensité est de 0

E/ Contrôle de qualité :

Des progrès restent encore à réaliser dans l'approche de la qualité des tests, mais aussi dans leur évaluation et leur prise en charge financière. Il est clair que chaque pathologiste impliqué doit s'inscrire dans une démarche d'assurance qualité interne et externe avec calibration de sa technique IHC à l'aide de contrôles qualités externes et internes permanents.

Le GEFPICS a très tôt travaillé à des études de calibration de l'IHC avec la FISH (40), puis à une étude de reproductibilité interobservateur des immunomarquage ambigus (2+), enfin à la production de tissus microarrays de contrôle. Néanmoins des taux de discordances interobservateurs persistent, de l'ordre de 20%, dans les cas 2+ (42).

On peut penser que si de tels taux sont présents parmi des centres ultra-spécialisés en pathologie mammaire, produisant un volume moyen de 500 tests par an, des variations au moins aussi importantes se verraient parmi les structures ayant souvent un volume annuel de tests plus faibles mais évaluant plus de 70% des tumeurs mammaires en France.

À titre d'exemple en 2005, 78 structures de pathologie (publiques et privées) ont participé au test AFAQAP (Association Française pour l'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique) sur HER2.

L'AFAQAP avait fait le choix de réaliser ce test sur coupes de tumeurs mammaires, ce qui rend la préparation et la correction du test plus longue et difficile qu'un test sur lignées cellulaires mais qui permet de se rapprocher des conditions de la «vraie vie». En outre, il avait été demandé aux participants d'envoyer des lames «maison», à savoir émanant de leur structure, et

représentatives de niveaux d'expression 2+ et 3+. Ce test a montré une concordance de 80-92% pour le score 0, et de 80-82% pour le niveau 3+. Par contre, une discordance plus forte était observée pour les scores 1+ et 2+. La fréquence des cas mal classés avec impact sur le traitement des patientes, était de moins de 2% pour les faux positifs et de près de 10% pour les faux négatifs. Les résultats du test 2006 ont été donnés lors de Carrefour 2007 et comparés à ceux de 2005.

Il apparaît actuellement que ces deux techniques sont complémentaires. La FISH permet de contrôler les cas douteux en IHC et de standardiser l'IHC. Elle a une place clé dans la démarche d'assurance qualité, l'IHC permettant de contrôler les cas indéterminés ou non réalisables (décollement, auto fluorescence, fixateur non adéquat) par la FISH.

Malheureusement, dans notre série, un seul cas douteux a été contrôlé par la FISH qui n'était pas concluante vu la fixation au Bouin. Pour les autres cas, on sait pas pourquoi ils ne sont pas vérifiés par la FISH (faute de moyens ?).

Notre service s'est inscrit l'année dernière au test AFAQAP de contrôle de qualité. Malheureusement le retard de réception du courrier en amont de cette instance nous a empêché d'adresser nos lames en temps opportun.

F/ Place de HER2 comme facteur pronostique :

Le nombre de publications concernant cette question est particulièrement important. Leur lecture aboutit à une impression confuse sur l'intérêt pronostique réel d'HER2.

Ces études sont extrêmement hétérogènes tant par l'événement étudié pour définir l'état d'activation de Her2 [amplification, surexpression (ARN, protéine)], que par les techniques utilisées pour y parvenir.

La positivité de HER2 est de mauvais pronostic dans les cancers et en particulier dans le cancer du sein. Ce qui a été démontré pour la première fois par Salmon et al en 1987(43).

D'autres études confirmèrent ce résultat et la méta analyse de Ross et Fletcher (44) regroupant les résultats de 47 études incluant 15000 patientes montre que l'amplification HER2 est un paramètre indépendant des autres facteurs pronostics. Il signe un raccourcissement de la survie globale et de la survie sans récurrence.

Il est intéressant de noter que pour l'ensemble des études ayant démontré une valeur prédictive sur la survie, il existait également une étroite relation, à des degrés divers, entre le signal immunohistochimique et les facteurs pronostiques classiques (taille, grade, envahissement ganglionnaire).

La valeur pronostique d'HER2 est très significativement retrouvée par les analyses immunohistochimiques, mais dépendante du type d'anticorps utilisé.

Les anticorps associés à la meilleure corrélation avec les méthodes de biologie moléculaire, présentent également la meilleure valeur pronostique.

1. L'Envahissement ganglionnaire :

La corrélation avec l'envahissement ganglionnaire est diversement appréciée. Des études multi variées, il ressort que quel que soit le nombre de paramètres pris en compte, HER2 n'est jamais le paramètre présentant le poids pronostique le plus fort. L'existence d'un envahissement ganglionnaire, et le

nombre de ganglions envahis restent les paramètres les plus péjoratifs, suivis du grade histopronostique, puis d'HER2. Le risque métastatique paraît aussi plus élevé chez les patientes sans atteinte ganglionnaire montrant une amplification d'HER2. . Dans notre étude la corrélation entre l'envahissement ganglionnaire et la surexpression de la protéine Her2 est non significative (P-value calculé = 0,1).

➤ **HER2 peut-il être un facteur prédictif de récurrence dans la catégorie N-**

Cinq études (45-46-47) portant sur un total de 2 117 cas de cancer du sein N- devraient nous permettre de répondre théoriquement à la question. La surexpression de HER2 n'a en réalité présenté une forte valeur pronostique que dans deux études (48-49). La méthodologie appliquée dans ces deux études est probablement responsable d'un tel résultat.

Ainsi dans l'étude de Press et al (48), l'analyse immunohistochimique est très rigoureuse:

L'anticorps a été validé par comparaison avec des lignées cellulaires dont l'expression réelle de HER2 est connue et calibrée en Picogramme (pg) par cellule, l'expression tumorale a ensuite été quantifiée en analyse d'image (Cas 200). Les 105 cas de N- ayant récidivé ont été par ailleurs comparés à 105 cas sans récurrence. Cette méthodologie stricte a permis d'établir pour la série, un risque relatif de récurrence trois fois supérieur quel que soit le niveau de surexpression et 9,5 pour les niveaux plus élevés. De cette étude, exemplaire pour ses contrôles de qualité, il ressort que le niveau de surexpression pourrait également avoir un poids pronostique pour les patientes N-, ce qui n'est pas un fait très bien établi.

En 2003, la même équipe(50) a publié sur une série différente de 324 patientes N-, sur laquelle elle retrouve une valeur pronostique en analyse multivariée de l'amplification de HER2 détectée par la technique de FISH sur la survie sans récurrence et la survie globale.

Compte tenu du nombre d'événements attendus pour 100 cas, l'activation de Her2 pourrait intéresser 20 patientes (soit 20%). Le risque de rechute est de l'ordre de 4% par an pour les N- et de 8% pour les N+. Ainsi à 3 ans, le nombre attendu de rechutes pour le groupe N-, HER2 positif ne concernerait que 2 patientes, voire 4 si le risque est multiplié par deux. Ce type de calcul permet de comprendre qu'il est impossible sur un si petit nombre de cas comme notre série de mettre en évidence un lien significatif entre ces deux paramètres

2. Autres facteurs pronostiques

La corrélation forte entre la surexpression de HER2, le type de carcinome (cci) et le grade SBR 2 ou 3, a aussi été trouvée par d'autres groupes qui suggèrent un phénotype prédominant. (51-52).

a- Type histologique :

De façon similaire, La rareté de la surexpression de HER2 par les carcinomes lobulaires infiltrants est en accord avec les données publiées dans la littérature. 2 sur 5 dans notre série et 58% dans les séries publiées (53).

Dans notre étude la corrélation est non significative (P-value=0.4).

Les autres types spéciaux inclus dans notre série sont connus la plupart pour leur bon pronostic. Ils sont souvent récepteurs hormonaux positifs et de grade 1 de SBR. Seulement 4 cas de carcinomes spéciaux dans notre série ont montré une surexpression de HER2.

Dans une étude réalisée par M. Bilous et al (54.55), concernant 1500 cas de cancer du sein, un seul cas de carcinomes spéciaux était HER2 positif c'était un cas de carcinome mucineux 2+ par l'IHC et qui a montré une amplification par la FISH.

Ils suggèrent que le grading et le typage des carcinomes invasifs est lui-même sujet à des variations inter observateurs comme l'a démontré le UK National Health Service Breast Cancer Screening Programme(56).

Ainsi, il n'est pas nécessaire de réaliser le test HER2 pour tout carcinome spécial ou carcinome lobulaire classique ou ses variantes (pléomorphe) sans que l'état clinique du patient exige une information concernant le statut HER2. D'autre part la réalisation du test pour les carcinomes de bas grade (grade1) doit être différée en attendant les décisions thérapeutiques.

b- Le Grade SBR, l'âge et la composante intracanalairre :

Dans notre étude la corrélation entre ces facteurs et la surexpression de la protéine HER2 est non significative.

Dans une étude plus récente réalisée par Joseph P et al (49), l'analyse multi variable a montré une signification relative des différents paramètres cliniques et pathologiques des patients suivis pour carcinome canalaire infiltrant et un model de données a été produit pour prédire quels patients auront plus de chance d'avoir une surexpression de HER2.

Les principales corrélations ont été : **un grade SBR élevé, un âge jeune au moment du diagnostic, et la présence d'une composante intracanalairre de type comédocarcinome.**

Par exemple : une tumeur d'un patient de 30 ans, avec un grade SBR 1 sans composante intracanalalaire (DCIS) associée a 7% de chance de surexprimé l'HER2, alors qu'une tumeur d'un patient de 30 ans avec un grade SBR 3 et une composante intracanalalaire de type comédo associée a 55% de chance. Inversement, la tumeur d'un patient de 90 ans avec un grade SBR1 sans DCIS associé a seulement une chance de 3.3% de montrer une amplification, par ailleurs un patient avec DCIS associée de type comédo_à 35.5% de chance.

L'association d'amplification HER2, un SBR élevé, et une DCIS de type comédo a été déjà rapportée (57,58) et, comme dans cette étude, les analyses ont identifié très peu de tumeurs SBR1 qui démontrent une amplification HER2.

En outre, le réexamen de quelques tumeurs dans cette étude a conduit à une ré-classification en grade 2 de SBR par une majorité de pathologistes, suggérant encore que les résultats discordants devraient être retestés.

Les résultats non-plausibles peuvent survenir pour plusieurs raisons techniques, comme nous l'avons déjà vu (fixation inadéquate, choix d'anticorps etc.). Le manque de reproductibilité inter observateur peut être une conséquence d'insouciance, formation inexacte, manque de compétence, ou fatigue.

Dans notre série, l'âge de diagnostic est de 48 ans en moyenne avec des extrêmes de 20 et 80 ans. Ceci peut être expliqué par le retard de diagnostic sachant que la plupart des patients sont d'un niveau socioéconomique bas.

D'autre part la majorité des tumeurs de notre série qui surexpriment le HER2 sont d'un grade intermédiaire de SBR (75%). Plusieurs explications sont possibles, tout d'abord les types de prélèvements sachant qu'on est le plus souvent amené à réaliser le test sur des biopsies lesquelles sont parfois

insuffisantes pour grader correctement ces tumeurs et plusieurs tumeurs gradées en SBR 2 sont surclassées en grade SBR3 après examen des pièces de mastectomie.

Une composante intracanalairre extensive est souvent associée au cancer invasif. C'est un facteur de risque de rechute locale significatif.

L'activation d'HER2 est plus fréquente dans les carcinomes intracanalaires (59) avec 50% de positivité en moyenne que dans les carcinomes invasifs (20% de cas positifs). Toutes les études s'accordent pour démontrer que cette fréquence augmente avec le grade du CIC (comme pour les carcinomes invasifs) et avec sa taille (contrairement aux carcinomes invasifs).

En effet, 80 à 100% des comédocarcinome ou des CIC peu différenciés ou à grandes cellules, avec une nécrose massive, présentent cette surexpression. Avec une surexpression de 10% pour les tumeurs de 10 mm à 61% pour celles de plus de 20 mm.

De Potter et al. (60) ont suggéré que HER2 agirait par son action sur la mobilité cellulaire en facilitant la progression le long des canaux galactophores. Le substratum anatomique serait le complexe formé entre HER2 et les microvilli. Cette association entre l'activation d'HER2, facteur de mobilité cellulaire et la composante intracanalairre de grande taille suggère, qu'il pourrait être également un facteur prédictif de récurrence locale.

Dans notre série, sur 34 tumeurs du sein s'accompagnent d'une CIC mixte ou de type comédo, seulement 6 cas (17.64%) ont montré une surexpression de HER2. La majorité de ces tumeurs sont d'un haut grade histopronostique. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la coupe contenant la composante

intracanalair n'a pas systématiquement subi un Herceptest. Ainsi une relecture des lames HE des carcinomes HER2 positifs fournirait plus de renseignements.

Il a été supposé que l'amplification de HER2 pourrait jouer un rôle important dans l'initiation du carcinome canalaire. En outre, il existerait un sous type moléculaire des tumeurs sur exprimant le HER2 et défini par l'expression du gène. En fait, l'analyse du cancer du sein chez les femmes jeunes pourrait fournir une stratégie importante pour l'identification des premiers événements moléculaires impliqués dans la progression des lésions précurseurs aux carcinomes invasifs.

En outre, la sous-classe moléculaire des tumeurs sur exprimant le HER2 est sans doute la sous-classe prévalente chez les plus jeunes patients, ce qui peut expliquer peut-être que le plus mauvais pronostic est fréquemment associé à un début du cancer du sein à un âge plus jeune.

c. Taille tumorale, statut des récepteurs hormonaux

Une activation de HER2 a été aussi corrélée avec des facteurs de mauvais pronostic du cancer du sein :

- La taille tumorale : plusieurs études ont montré une corrélation entre la surexpression de HER2 et une grande taille tumorale. Dans notre étude la corrélation est non significative la moyenne de taille est de 4.2 cm pour les cas HER2 positifs (taille de 1.5 cm à 8 cm).
- Les récepteurs hormonaux : Fait intéressant, même si cela ne faisait pas partie de nos objectifs, sur 30 patientes qui surexprimaient l'oncogène HER2, seules 42% avaient le statut des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) positif, ce qui tend à démontrer qu'une

tumeur HER2/neu positif est souvent associée à des récepteurs hormonaux négatifs, un facteur de mauvais pronostic.(50)

G/ HER2 : facteur prédictif de la réponse thérapeutique

Les carcinomes mammaires qui surexpriment HER2 sont habituellement de haut grade et de mauvais pronostic. Plusieurs auteurs ont suggéré que la chimio- et l'hormonosensibilité de ces tumeurs seraient aussi modifiées : plus grande sensibilité aux chimiothérapies comportant des anthracyclines, résistance aux chimiothérapies à base de méthotrexate et/ou à l'hormonothérapie.

La détermination du statut d'HER2 dans les carcinomes mammaires aurait un double intérêt :

- valeur pronostique péjorative ;
- valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie ciblée.

Le développement d'un anticorps monoclonal humanisé comme agent thérapeutique (trastuzumab ou Herceptine) a ouvert de nouvelles perspectives pour la prise en charge des carcinomes mammaires sur exprimant HER2, et justifiera probablement à l'avenir l'étude systématique de l'expression d'HER2 dans les tumeurs mammaires. En effet, l'Herceptine peut être proposée en première ligne métastatique en association avec une chimiothérapie, dès lors qu'elle ne comporte pas d'anthracyclines (toxicité cardiaque liée à l'association Herceptine-anthracyclines).

Elle est en cours d'évaluation en situation adjuvante. Dans tous les cas, les patientes éligibles pour ce traitement sont celles dont la tumeur exprime HER2 à 3+ par IHC (marquage membranaire sur au moins 30% des cellules tumorales du

contingent infiltrant), ou lorsque l'IHC positive à 2+ est associée à l'amplification du gène détectée par FISH (61).

Alors que les critères permettant de proposer un traitement par Herceptine paraissent précis, les modalités de mise en évidence de la surexpression de ce gène doivent faire l'objet d'une standardisation, aussi bien au niveau des techniques utilisées (anticorps, restauration antigénique...) que des réponses fournies (62). Avant que ce marqueur ne passe de la catégorie II à la catégorie I, des centres de référence réalisant ces techniques devront se soumettre à un contrôle de qualité externe.

HER2 est aussi un facteur prédictif de la réponse au traitement. Dans le cas de l'hormonothérapie, il faut considérer les femmes HER2+ comme se rapprochant d'un phénotype récepteur estrogénique négatif. L'induction du gène HER2 permet en effet la possibilité d'une croissance cellulaire indépendante des estrogènes. Le tamoxifène semble par ailleurs être moins efficace chez les HER2 positifs (63).

H- Recommandations actuelles

➤ En France et dans la plupart des pays (64,36) (figure 10) :

- à l'heure actuelle, il n'y a pas de réactif ni de méthode pouvant être recommandés pour le test ; dans le compte rendu, il faut rapporter la méthode et le réactif utilisés ; seul le contingent invasif doit être pris en compte dans le score ; pour l'IHC, seul le marquage membranaire est considéré comme positif ; le compte rendu doit inclure le pourcentage estimé de cellules marquées plus ou moins l'intensité ; il faut définir le seuil choisi et comment il a été validé.

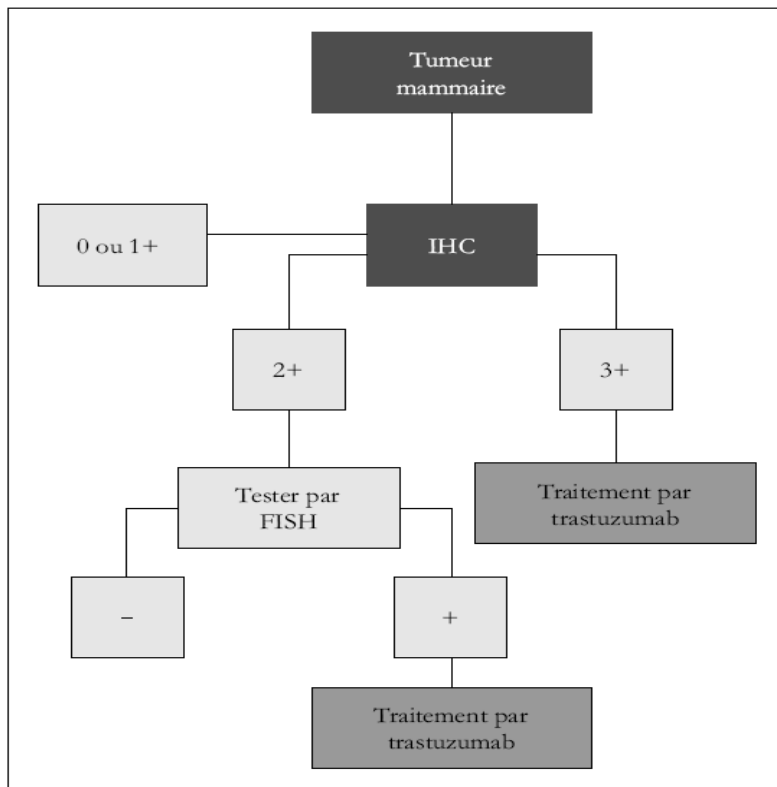


Figure 10 : Algorithme pour la sélection des patientes en France et dans la plupart des pays (35, 65,66) avant le 29 octobre 2004

- si un score particulier ou une valeur seuil de positivité sont utilisés, ils devront être définis ; les cas « douteux » devront être testés par une autre méthode, en particulier la FISH permettant d'évaluer les scores IHC « douteux » ou incertains;
 - quels que soient la technique et le seuil utilisés, ils devront être corrélés avec les données cliniques et morphologiques ;
 - les techniques de CISH et de PCR sont en émergence.
- **Aux États-Unis (67) :**
- il est recommandé d'utiliser des tests standardisés (problèmes d'assurance médicale et de remboursement) ;

- la FISH est recommandée, comme l'IHC, en première intention (figure 11) ;
- les cas limites en FISH devront être contrôlés par IHC ;

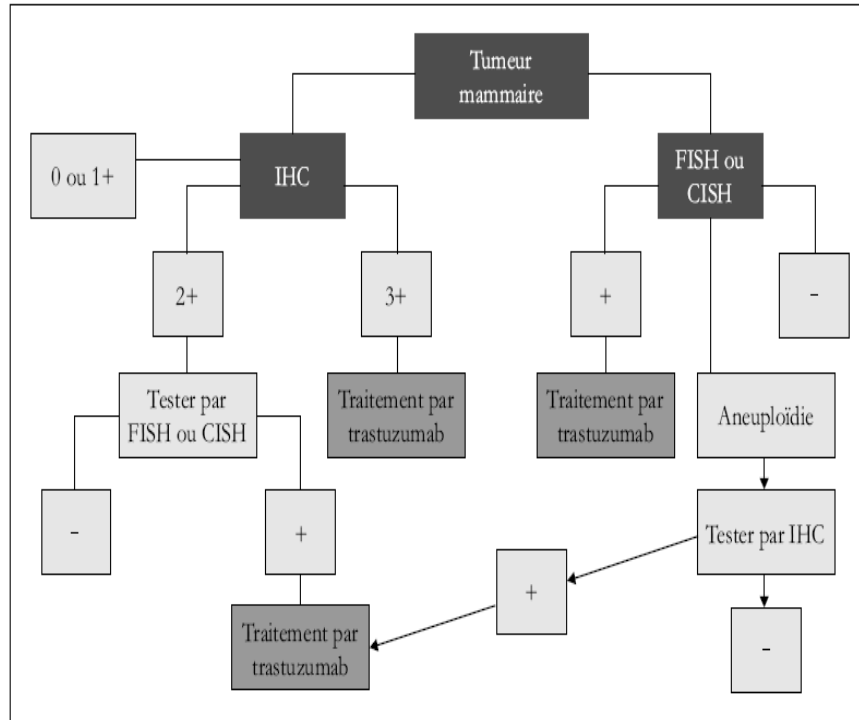


Figure 11 : Algorithme pour la sélection des patientes aux Etats-Unis (65,66) et en Europe depuis le 29 octobre 2004

➤ **Au Royaume-Uni (68) :**

- il est recommandé d'effectuer au moins 250 tests IHC par an pour être habilité
- il est recommandé d'utiliser des tests standardisés.



CONCLUSION

L'oncogène HER2 intervient très précocement dans la carcinogenèse. En association directe avec les structures cellulaires liées à la mobilité cellulaire, il favorise la dissémination tumorale, dont le mode de progression le plus original et spécifique est représenté par la maladie de Paget. Surexprimé dans environ 20% des cancers du sein, HER2 peut constituer un marqueur plasmatique utile au suivi thérapeutique.

La diversité des méthodes pour sa mise en évidence, explique les appréciations variables de sa valeur pronostique, en particulier pour les patientes sans envahissement ganglionnaire.

Les modalités de fixation, les types d'anticorps utilisés sont responsables en immunohistochimie de variations considérables dans les résultats pronostiques observés.

Les lignées cellulaires traitées comme les tumeurs, ou des blocs de carcinomes intracanaux de haut grade ou de maladie de Paget peuvent constituer d'excellents contrôles.

La place d'HER2 comme facteur permettant de déterminer les patientes pouvant bénéficier d'une chimiothérapie intensive reste cependant à mieux évaluer, avec des conditions statistiquement moins contestables. Si la place d'HER2 comme cible thérapeutique spécifique est probablement la meilleure qui lui soit réservée pour l'avenir, sa progression ne pourra passer que par des systèmes performants de contrôle de qualité dans sa mise en évidence.

L'histoire d'HER2 a suscité tellement d'enthousiasme que peu d'années ont suffi pour passer de l'impact pronostique à la thérapeutique spécifique. Si son mode de détermination, en particulier en immunohistochimie, demande

encore des mises au point pour une meilleure fiabilité, celui-ci appartient aux investigations qui permettront d'effectuer des thérapeutiques spécifiques à la carte.

L'immunohistochimie est une méthode fiable et rapide de détermination du statut de HER2. Elle peut être standardisée et calibrée en prenant la FISH ou la CISH comme technique de référence. Elle doit être soumise à des règles de contrôle de qualité interne et externe. Sa fiabilité est maximale pour les cas négatifs ou fortement positifs. Par contre, pour les cas dont l'expression est d'intensité intermédiaire une vérification par FISH du statut de HER2 est justifiée.

À l'inverse, si la FISH ou la CISH sont utilisées en première intention, les cas douteux et/ou polyploïdes devront être retestés par IHC. Les données cliniques concernant la survie indiquent que les patientes avec une tumeur surexprimant fortement HER2 (score 3+ en IHC) ou amplifiée (FISH et CISH positives) tirent le meilleur bénéfice clinique du traitement par trastuzumab. La CISH est une technique alternative fiable à la FISH, avec des contraintes techniques plus adaptées aux structures de pathologie.

La FISH pourrait être utilisée sur des cellules tumorales circulantes et donner une information supplémentaire sur le statut Her2 des cellules métastatiques (qui pourraient acquérir un phénotype Her2 positif au cours de l'évolution métastatique). Ces résultats demandent cependant à être confirmés par d'autres études. Dans tous les cas, l'adhésion à des procédures d'assurance qualité, internes et externes, est indispensable.

La surexpression d'HER2 est préférentiellement corrélée au grade et à la phase S. La corrélation avec l'envahissement ganglionnaire est diversement

appréciée. Des études multi variées, il ressort que quel que soit le nombre de paramètres pris en compte, HER2 n'est jamais le paramètre présentant le poids pronostique le plus fort. L'existence d'un envahissement ganglionnaire, et le nombre de ganglions envahis restent les paramètres les plus péjoratifs, suivis du grade histopronostique, puis d'HER2

D'un point de vu purement technique, le test HER2 est réalisé dans notre laboratoire en respectant tout les impératifs requis.

Dans notre série le taux de surexpression de l'HER2 (22,5%) concorde avec les données de la littérature. Il en est de même pour le taux d'expression faiblement positif (11,36%).

Par contre le taux de surexpression de HER2 n'est pas corrélé aux autres facteurs pronostics classiques, cela est très probablement du au nombre réduit des cas de notre série.



RESUMES

Résumé

Thèse n°174 : Etude du statut de la protéine HER2/neu dans le cancer du sein : par méthode immunohistochimique.

Expérience du service d'anatomie pathologique de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V : Mai2006 - Décembre2008

Auteur : britel driss

Mots clés : her2 / neu, anatomie pathologique, sein, cancer, immunohistochimie, herceptest, FISH

•Introduction :

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme. L'HER2/neu est une glycoprotéine transmembranaire qui peut être amplifiée ou surexprimée dans environ 20 à 30% des carcinomes primitifs du sein. Le but de notre travail est de mettre en évidence l'expérience du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed v dans la détection par méthode immunohistochimique de La surexpression de cette glycoprotéine dans cancer du sein.

•Matériel et Méthodes :

Notre étude a concerné une série de 133 cas de carcinomes infiltrants du sein sur une durée de 3 ans entre Mai 2006 et Décembre 2008 .On recherchera une éventuelle corrélation entre la surexpression de la protéine HER2/neu et des facteurs de pronostiques cliniques (stade clinique) et histopathologiques (taille tumorale, type histologique, grade de Scarff-Bloom-Richardson, et statut hormonal).

•Résultats :

La médiane d'âge est de 48 ans, avec une taille moyenne tumorale de 4,23 cm. La protéine HER2/neu est surexprimée dans 30 cas soit 22,5% des 133 tumeurs de notre série. Dans notre étude la corrélation est non significative entre la surexpression de la protéine HER2/neu et les autres facteurs pronostiques classiques.

•Discussion et conclusion :

En comparaison avec les données de la littérature, l'étude immunohistochimique de l'expression de l'HER2/neu du service respecte les impératifs requis. Les taux de la surexpression est en accord avec celui retrouvé dans les séries des experts. L'absence de corrélation entre l'expression de l'HER2/neu et les autres facteurs pronostiques classiques s'explique par le nombre réduit des cas de notre série.

Abstract

Thesis n°174 : Study of the status of HER-2/neu protein in breast cancer by immunohistochemical method.

Experience the pathological anatomy department of the Military Hospital Mohamed V of instruction: Mai 2006 - December2008.

AUTHOR : britel driss

Keywords : her2/neu , pathology , breast , cancer , imminohistochimie, herceptest, FISH

• Introduction:

Breast cancer is the most common cancer in women. The HER2 / neu is a transmembrane glycoprotein that can be amplified or overexpressed in approximately 20 to 30% of primary breast carcinomas. The aim of our work is to highlight the experience of pathological anatomy department of military instruction hospital Mohammed V in the detection method of immunohistochemical overexpression of this glycoprotein in breast cancer.

• Materials and methods:

Our study involved a series of 133 cases of invasive breast carcinomas over a period of 3 years between May 2006 and December 2008. We seek a possible correlation between overexpression of HER-2/neu protein and clinical prognostic factors (clinical stage) and histopathologic (tumor size, histological type, grade of Scarff-Bloom-Richardson, and hormonal status).

• Results:

The median age is 48 years, with an average tumor size of 4.23 cm. The HER2/neu protein is overexpressed in 30 cases or 22.5% of 133 tumors in our series. In our study the correlation was not significant between overexpression of HER-2/neu protein and other conventional prognostic factors.

• Discussion and conclusion:

In comparison with literature data, the study of immunohistochemical expression of HER2 / neu service meets the necessary requirements. The rate of overexpression is in agreement with that found in the series experts. The lack of correlation between expression of HER2 / neu and other conventional prognostic factors explained by the reduced number of cases in our series

ملخص

أطروحة رقم: 174 دراسة لمركز اشراو في سرطان الثدي عن طريق أسلوب المناعي.
تجربة قسم التشريح المرضي للمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس: ماي 2006- دجنبر 2008.
من طرف: بريطل ادريس
الكلمات الأساسية: اشراو-ثدي سرطان تشريح مرضي مناعية

مقدمة:

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات شيوعا لدى النساء. أشراو هو بروتين سكري غشائي التي يمكن توسيعها أو تبيانها فيما يقارب 20 إلى 30% من سرطان الثدي الابتدائي. والهدف من عملنا هو تسليط الضوء على تجربة قسم التشريح المرضي في المستشفى العسكري محمد الخامس للتعليم في الكشف عن طريق الأسلوب المناعي في تبيان هذا البروتين السكري في سرطان الثدي.

مواد وطرق:

دراستنا تنطوي على سلسلة من 133 حالة من حالات سرطان الثدي الغازية خلال فترة 3 سنوات بين ماي 2006 و دجنبر 2008.

إننا نسعى إلى البحث عن وجود ارتباط محتمل بين تبيان اش رانو والعوامل الإكلينيكية السريرية (المرحلة السريرية) والإستوباتولوجية (حجم الورم--النوع الإستولوجي تقييم سكراف بلوم ريشاردسون والحالة الهرمونية).

النتائج:

يبلغ متوسط العمر 48 عاما، ومتوسط حجم الورم 4.23 س.م. لبروتين أشراو هو مبيّن في 30 حالة أو 22.5% من 133 ورم موجود في سلسلتنا.

في دراستنا العلاقة غير موجودة بين تبيان أشراو وغيرها من العوامل التقليدية.

مناقشة وختام:

مقارنة مع استعراض الأدبيات، دراستنا للتعبير أشراو تستوفي الشروط اللازمة. معدل التعبير في دراستنا هو في اتفاق مع تلك الموجودة في سلسلة الخبراء. عدم وجود ارتباط بين تعبير أش رانو وغيرها من العوامل التقليدية يفسر بانخفاض عدد الحالات في سلسلتنا.

A decorative rectangular frame with thick black lines. The frame consists of a top horizontal line, a bottom horizontal line, and two vertical lines on the left and right sides. The corners are reinforced with thick black squares. The word "REFERENCES" is centered within this frame.

REFERENCES

- [1] Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. Toronto, Canada, 2005.
- [2] Yarden Y, Sliwkowski MX: Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-37.
- [3] Miles DW. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: herceptin in the clinical setting. *Breast Cancer Res* 2001;3:380-4.
- [4] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- [5] Arteaga CL, Moulder SL, Yakes FM. HER (erbB) tyrosine kinase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2000;29:4-10.
- [6] Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Moraboti A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985 ; 202 : 702-707.
- [7] Bonnier P, Romain S, Lejeune C, Tubiana N, Charpin C, Martin PM et al. Le jeune âge est-il un facteur pronostic des cancers du sein ? In : Cusenier et J, Chaplain G éd. *Pathologie du sein de la femme jeune*. Lyon: Transit Com, 1994.
- [8] Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999 ; 353 : 1119-1126.

- [9] Ramirez AJ, Westcombe AM, Burgess CC, Sutton S, Littlejohns P, Richards MA. Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999 ; 353 : 11277-1131.
- [10] Golléde et al effect of surgical subspecialization on breast cancer outcome *Br Sury* 2000; 87 : 1420 – 1425.
- [11] Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, ClarkGM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 966-978.
- [12] Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996 ; 78 : 1991-1928.
- [13] Park CC, Mitsumori M, Recht A. The relationship between pathologic margins status and outcome after breast conserving therapy. [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 42 : 125.
- [14] Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996 ; 78 : 1991-1928.
- [15] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ; 63 : 181-187

- [16] Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996 ; 78 : 1426-1431.
- [17] Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983 ;52 : 1551-1557.
- [18] Gullick WJ, Berger MS, Bennett PL, Rothbard JB, Waterfield MD. Expression of the c-erbB-2 protein in normal and transformed cells. *Int J Cancer*. 1987 ; 40(2):246-54.
- [19] Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, 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.
- [20] Scholl S, Beuzeboc P, Pouillart P. Targeting Her2 in other tumor types. *Annals of Oncology* 2001;(suppl.1):S81–7.
- [21] Les techniques FISH/CISH: applications en histopathologie. *Ann Pathol* 2007.27 :1s81-1s87.
- [22] Birner P, Oberhuber G, Stani J, Reithofer C, Samonigg H, Hausmaninger H, et al. Evaluation of the United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 1669-75.

- [23] Scholl S, Beuzeboc P, Pouillart P. Targeting Her2 in other tumor types. *Annals of Oncology* 2001:S81–7.
- [24] Miles DW. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: herceptin in the clinical setting. *Breast Cancer Res* 2001;3:380-4.
- [25] F.penaut – Llorca ; *J Pathol* 1994; 13 ; 65-75.
- [26] Jacobs TJ dans *JCO* de 1999;17;1983-87.
- [27] Roche PC ; Ingel JN ; *Jelin oncol* 1999 ; 17 : 434 et Maia DM ; *Jelin oncol* 1999 ; 17 : 1650 .
- [28] *Jelin oncol* 1999 ; 17 : 2293-4 .
- [29] Penault-Llorca F, Adelaide J, Houvenaeghel G, Hassoun J, Birnbaum D, Jacquemier J. Optimization of immunohistochemical detection of ERBB2 in human breast cancer : impact of fixation. *J Pathol* 1994 ; 173: 65-75.
- [30] Penault-Llorca F, Adelaide J, Houvenaeghel G, Hassoun J, Birnbaum D, Jacquemier J. Optimization of immunohistochemical detection of erbB2 in human breast cancer: impact of fixation. *J Pathol* 1994 ; 173 : 65-75.
- [31] Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specificity of Herceptest™ in determining HER/neu status of breast cancers using FDAapproved scoring system. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1983-7.
- [32] Tubbs RR, Stoler M. The quality of Her-2/neu predictive immunohistochemistry : something FISHy? *Mod Pathol* 2000 ; 13 : 1-3..

- [33] Birner P, Oberhuber G, Stani J, Reithofer C, Samonigg H, Hausmaninger H, et al. Evaluation of the United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 1669-75.
- [34] Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, Salter J, Hills M, Mallon E, et al. Correlation,between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres. *J Pathol* 2003 ; 199 : 418-23.
- [35] Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin JC, Le Doussal V. Evaluation immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats : Recommandations. *Ann Pathol* 2002 ; 22 : 150-7.
- [36] Bilous M, Dowsett M, HannaW, Isola J, Lebeau A, Moreno A, et al. Current perspectives on HER2 testing: a review of national testing guidelines. *Mod Pathol* 2003 ; 16 : 173-82.
- [37] F.Penault-Llorca. Outil pronostique, thérapeutique, explorateur de la carcinogenèse : quelle place pour ERBB-2 en cancérologie mammaire ? *Ann.Pathol.*, 1999; 19, 103-115.
- [38] *Pathol int* 2002 ;52 :126-34 .
- [39] *Mayo clin porc* 2002 ;77 :148-154 .

- [40] Vincent-Salomon A, Mac Grogan G, Couturier J, Arnould L, Denoux Y, Fiche M et al. Calibration of immunohistochemistry for assessment of HER2 in breast cancer: results of the French multicentric GEPFICS study. *Histopathology* 2003 ; 442 : 1-11.
- [41] Ginestier C, Charafe-Jauffret E, Penault-Llorca F, Geneix J, Adelaide J, Chaffanet M, et al. Comparative multi-methodological measurement of ERBB2 status in breast cancer. *J Pathol* 2004 ; 202 : 286-98..
- [42] Lacroix-Triki M, Mathoulin-Pelissier S, Ghnassia JP, Mac Grogan G, Vincent-Salomon A, Brouste V, et al. High interobserver agreement in immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in breast cancer: a multicentre GEPFICS study. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 2946-53.
- [43] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.
- [44] Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer : prognostic factor predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998 ; 16 : 413-28.
- [45] N. Ravanel a, F.X. Brand. Cerb-B2 ou Her-2 :marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) 92–95.
- [46] Middleton L P, Palacios D M, Bryant B R et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1650–1656.

- [47] HannahW, Kahn HJ, Pienkowska M, Blondal J, Seth A, Marks A. Defining a test for HER2/neu evaluation in breast cancer in the diagnostic setting. *Mod Pathol* 2001 ; 14 : 677-85.
- [48] N. Ravanel a, F.X. Brand. Cerb-B2 ou Her-2 :marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) 92–95.
- [49] Paik S, Bryant J, Park C et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph nodepositive, hormone receptor negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1361-70.
- [50] Arnould L, Denoux Y, Macgrogan G, Penault-Llorca F, Fiche M, Treilleux I, et al. Agreement between chromogenic in situ hybridisation (CISH) and FISH in the determination of HER2 status in breast cancer. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1587-91.
- [51] Field A, Chamberlain N L, Tran D, Morey A L. Suggestions for HER-2/neu testing in breast cancer based on a comparison of immunochemistry and fluorescence in situ hybridisation. *Pathology* 2001; 33: 278–282.
- [52] Van de VijverMJ. Assessment of the need, appropriate method for testing for the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) *Eur J Cancer* 2001; 37: S11–S17.
- [53] Middleton L P, Palacios D M, Bryant B R et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1650–1656.

- [54] Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study.
- [55] Diab S G, Clark G M, Osborne C K et al. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1442–1448.
- [56] Sloane J P, Ellman R, Anderson T J et al. Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening: findings of the UK National External Quality Assessment (EQA) scheme. *Eur J Cancer* 1994; 10: 1414–1419.
- [57] Allred DC, Clark GM, Molina R, et al. Overexpression of HER 2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1992;23:974–9.
- [58] Ho GH, Calvano JE, Bisogna M, et al. In microdissected ductal carcinoma in situ, HER-2/neu amplification, but not p53 mutation, is associated with high nuclear grade and comedo histology. *Cancer* 2000;89:2153–60.
- [59] F.Penault-Llorca. Outil pronostique, thérapeutique, explorateur de la carcinogenèse : quelle place pour ERBB-2 en cancérologie mammaire ? *Ann.Pathol.*, 1999, 19, n° 2, p. 103-115.

- [60] De Potter Cr, Schelfhout Am, Verbe-Eck P, Lakhani Sr, Brünken, Schroeter CA et al. neu overexpression correlates with extent of disease in large cell ductal carcinoma in situ of the breast. *Hum Pathol* 1995 ; 26: 601-6
- [61] Scholl S, Beuzeboc P, Pouillart P. Targeting Her2 in other tumor types. *Annals o Oncology* 2001;(suppl.1):S81–7.
- [62] Jacobs TW, Mc Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Her-2/neu protein expression in breast cancer evaluated by immunohistochemistry. A study of interlaboratory agreement. *Am J Clin Pathol* 2000 ; 113 : 251-8.
- [63] Newby JC, Johnson SRD, Smith IE, Dowset M. Expression of epidermal growth factor receptor and c-erb B2 during the development of tamoxifen resistance in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1997 ; 3 : 1643-51.
- [64] Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin JC, Le Doussal V. Evaluatio immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats : Recommandations. *Ann Pathol* 2002 ; 22 : 150-7.
- [65] Van de Vijver M. Emerging technologies for HER2 testing. *Oncology* 2002 ; 63 (Suppl 1): 25-32.
- [66] HannahW, Kahn HJ, Pienkowska M, Blondal J, Seth A, Marks A. Defining a test for HER2/neu evaluation in breast cancer in the diagnostic setting. *Mod Pathol* 2001; 14: 677-85.

- [67] Frédérique PENAULT-LLORCA. Actualité des tests HER2 dans le cancer du sein. Bull Cancer 2004 ; 91 : S211-5 .
- [68] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 719-26.

Serment

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

بسم الله الرحمن الرحيم

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 مريضى هدفي 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.

دراسة لمركز اشرانو في سرطان الثدي

عن طريق أسلوب المناعي

تجربة قسم التشريح المرضي للمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس الرباط :
ماي 2006 – دجنبر 2008

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : ادريس بريطل

المزاد في 04 أكتوبر 1984

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لذيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: اشرانو – ثدي – سرطان – تشريح مرضي – مناعية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و

السيد: عبد الرحمان البوزيدي

مشرف

أستاذ في التشريح المرضي

السيد: عزيز زنطار

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيدة: سعيذة طلال

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية

السيد: حسن السفات

أستاذ مبرز في الطب الإشعاعي

أعضاء

}