

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain T'émouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département de biologie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en biologie
Domaine : Science de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie

Thème :

*Étude épidémiologique des facteurs de risque et des caractéristiques cliniques
des cancers du sein HER2- positif*

Présenté Par :

- 1) Mr. Chaida Ibrahim
- 2) Mr. Gachou Riad

Soutenu le 23/06/2025

Devant le jury composé de :

Mme. CHIBANI Hiba Rahman	M C A	UAT.B.B (Ain Témouchent)	Président
Mme. BENDJEDOU Houaria	M C B	UAT.B.B (Ain Témouchent)	Examineur
Mme. TAHARI Fatima Zohra	M C B	UAT.B.B (Ain Témouchent)	Encadrant

Année Universitaire 2024/2025

Remerciements

Avant tout nous tenons à remercier **Dieu** qui nous a donné le courage et la patience pour réaliser ce travail.

Ainsi nous adressons nos remerciements à notre promotrice, **Mme. TAHARI F.Z**, pour avoir accepté de nous encadrer et pour son aide à la réalisation de notre travail. Son accompagnement constant et ses conseils avisés nous ont été d'un grand soutien tout au long de ce travail.

Nous tenons à remercier **Mme. CHIBANI H.R.** et **Mme. BENDJEDOU H.** pour avoir accepté de présider, juger et examiner notre travail. Nous les remercions également pour l'enseignement qu'ils nous ont dispensé au cours de notre formation.

Nous tenons aussi à remercier tout le personnel du **service d'oncologie** des gentilles pour leur aide précieuse, ainsi que celui du **laboratoire d'analyses médicales** du Centre de Lutte Contre le Cancer de l'hôpital **Dr. BENZARJEB Aïn Témouchent**, leur accompagnement technique et humain ont été d'une aide précieuse et ont marqué positivement notre expérience.

Enfin, notre reconnaissance s'adresse à toutes les personnes, de près ou de loin, qui ont contribué à la réalisation de ce travail, par un conseil, un mot d'encouragement ou un geste de soutien. À chacun d'entre vous, nous disons merci du fond du cœur.

Dédicace



À l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

Mon très cher père :

Pour ses conseils qui ont toujours guidé mes pas vers la réussite.
pour ses sacrifices et sa patience. Puisse le Tout-Puissant te combler de santé, de bonheur et
t'accorder une longue vie.

Ma très chère mère :

Pour son soutien son encouragement tout au long de mes années d'études. Que Dieu le Tout-
Puissant te préserve, t'accorde la santé et le bonheur, et te protège de tout mal.

À la mémoire de ma petite sœur Nadjwa

Malgré son absence, son sourire, son amour et sa présence restent gravés dans mon cœur et
ma mémoire.

A mes chers frères et sœurs

Abd El Djalil et Fadoua, pour leur amour, leur soutien et leur présence inestimable dans ma
vie. Qu'Allah les préserve pour moi

À mon binôme, mon frère Riad

Je te souhaite une vie pleine de bonheur.

À mes chers amis et collègues de promotion,

avec qui j'ai partagé les plus belles années de mes études.

**Et à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin, et qui m'ont encouragé à
aller de l'avant pour mener à bien ce travail.**

Ibrahim,

Dédicace



Je suis très heureux de dédier ce merveilleux ouvrage.

Dieu

Le Miséricordieux, le Tout-Puissant, qui m'a guidé de manière inattendue vers le droit chemin. Soumission, louange et remerciements pour ta miséricorde et ton pardon.

Au mari de ma tante, Samir :

Pour l'encourager et le soutenir, surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien ne soit perdu.

Et sa quête pour atteindre mon objectif et atteindre ce à quoi j'aspire.

À ma tante et à ma mère :

Qui me donne toujours de l'espoir dans la vie et qui ne cesse jamais de prier pour moi.

À mon frère et à ma sœur :

Je prie Dieu pour que vous soyez heureux et que vous réussissiez dans vos études et que vous réalisiez vos rêves.

À la mémoire de mon grand-père et de ma grand-mère :

Avec qui j'ai passé la meilleure période de ma vie et eu la plus merveilleuse enfance remplie de souvenirs irremplaçables et inoubliables. Que Dieu ait pitié d'eux et leur accorde une place au Paradis. Je demande à Dieu de les accepter dans son paradis éternel.

À mon encadrant :

Mlle Tahari Fatima zohra, je vous souhaite beaucoup de succès dans votre carrière et un plus bel avenir. Elle nous a accompagné jusqu'à la dernière minute et n'a ménagé aucun effort pour nous aider. Elle a été la tierce partie qui a permis la réalisation réussie et hautement efficace de ce projet.

À mon cher partenaire :

Ibrahim pour son amitié et sa patience, en souvenir de tous les bons moments passés ensemble durant ces quatre dernières années. Je te souhaite un avenir tel que tu en rêves.

Enfin, je voudrais dire à toutes les personnes qui m'ont aidé à atteindre mon objectif, qui ont facilité mon chemin et qui m'ont soutenu dans le passé, le présent et le futur, merci du fond du cœur. C'est le moins que je puisse dire.

Riad,

Résumé

Résumé

Le cancer du sein représente, en Algérie comme ailleurs, la première cause de cancer chez la femme. Parmi ses formes moléculaires, le sous-type HER2+ se distingue par son agressivité biologique et ses spécificités thérapeutiques. Dans le cadre de cette étude rétrospective, nous avons analysé les données cliniques, épidémiologiques et histopathologiques de 50 patientes diagnostiquées avec un cancer du sein HER2+ entre 2022 et 2024, au sein du service d'oncologie de l'hôpital Dr Benzerdjeb d'Ain Témouchent. Les résultats révèlent que la majorité des patientes se situent dans la tranche d'âge de 45 à 60 ans, avec une prédominance d'atteinte du sein gauche (50 %). L'analyse histologique a montré une nette domination du carcinome canalaire infiltrant (77 %) et du grade histopronostique SBR II (72,41 %). En termes de facteurs de risque, la plupart des patientes étaient multipares, mariées, et avaient eu une grossesse avant 25 ans. En outre, environ 30 % avaient des antécédents de pathologies mammaires bénignes, et 50 % déclaraient un antécédent familial de cancer du sein. Le quadrant supéro-externe a été la localisation tumorale la plus fréquente (52,94 %). La classification TNM a mis en évidence une proportion importante de tumeurs T2 et une atteinte ganglionnaire N1 chez 46 % des cas. Par ailleurs, les marqueurs hormonaux (RO et RP) ont montré une coexpression dans 75 % des cas, et l'indice Ki67 était élevé chez plus du tiers des patientes, traduisant une prolifération active. Sur le plan thérapeutique, bien que l'information chirurgicale fût incomplète dans de nombreux dossiers, la chimiothérapie associée à des thérapies ciblées anti-HER2, notamment le trastuzumab, a constitué l'axe central de la prise en charge. Ces traitements ont été préparés en conditions contrôlées au sein de l'unité de chimiothérapie selon des protocoles stricts. Cette étude met en lumière les spécificités du cancer du sein HER2+ dans un contexte régional, tout en soulignant l'importance du dépistage précoce, de la stratification moléculaire et de l'accès aux traitements ciblés pour améliorer le pronostic de ces patientes.

Mots-clés : Cancer du sein, HER2+, épidémiologie, facteurs de risque, grade SBR, récepteurs hormonaux, Ki67.

Abstract

Breast cancer represents, in Algeria as in many other countries, the leading cause of cancer among women. Among its molecular subtypes, HER2-positive breast cancer stands out due to its biological aggressiveness and therapeutic particularities. In this retrospective study, we analyzed the clinical, epidemiological, and histopathological data of 50 patients diagnosed with HER2-positive breast cancer between 2022 and 2024 at the oncology department of Dr. Benzerdjeb Hospital in Ain Temouchent. The results reveal that the majority of patients were aged between 45 and 60, with a predominance of left breast involvement (50%). Histological analysis showed a clear predominance of invasive ductal carcinoma (77%) and SBR grade II (72.41%). Regarding risk factors, most patients were married, multiparous, and had experienced a first pregnancy before the age of 25. Furthermore, around 30% had a history of benign breast conditions, and 50% reported a family history of breast cancer. The upper outer quadrant was the most common tumor location (52.94%). TNM classification highlighted a significant proportion of T2 tumors and lymph node involvement classified as N1 in 46% of cases. Hormone receptors (ER and PR) showed co-expression in 75% of the cases, and the Ki67 index was elevated in over a third of the patients, indicating high proliferative activity. From a therapeutic perspective, although surgical information was incomplete in many records, chemotherapy combined with anti-HER2 targeted therapies—particularly trastuzumab—was the mainstay of treatment. These therapies were prepared under controlled conditions in the chemotherapy unit following strict protocols. This study highlights the specific characteristics of HER2-positive breast cancer in a regional context, while underscoring the importance of early screening, molecular stratification, and access to targeted therapies to improve patient prognosis.

Keywords: Breast cancer, HER2-positive, epidemiology, risk factors, SBR grade, hormone receptors, Ki67.

الملخص

يُعد سرطان الثدي في الجزائر، كما هو الحال في بقية أنحاء العالم، السبب الأول للإصابة بالسرطان لدى النساء. ومن بين أنواعه الجزيئية، يتميز النمط الفرعي HER2+ بعدوانيته البيولوجية وخصوصياته العلاجية. في إطار هذه الدراسة الاسترجاعية، قمنا بتحليل البيانات السريرية، الوبائية، والأنسجية المرضية لـ 50 مريضة تم تشخيصهن بسرطان الثدي HER2+ بين عامي 2022 و2024، على مستوى مصلحة الأورام بمستشفى الدكتور بن زرجب في عين تموشنت. كشفت النتائج أن غالبية المريضات كنّ في الفئة العمرية ما بين 45 و60 سنة، مع غلبة إصابة الثدي الأيسر (50%). وأظهر التحليل النسيجي سيطرة واضحة للسرطان القنوي الغازي (77%) ودرجة SBR II من التصنيف النسيجي التنبؤي (72,41%). من حيث عوامل الخطر، كانت معظم المريضات متزوجات، متعددات الولادات، وقد حملن لأول مرة قبل سن 25 عامًا. بالإضافة إلى ذلك، حوالي 30% كانت لديهن سوابق لأمراض حميدة في الثدي، و50% أبلغن عن وجود سوابق عائلية لسرطان الثدي. وكان الربع العلوي الخارجي للثدي هو الموقع الأكثر شيوعًا للورم (52,94%). وقد أبرز تصنيف TNM نسبة كبيرة من الأورام من نوع T2، ووجود إصابة بالعقد اللمفاوية من نوع N1 في 46% من الحالات. كما أظهرت المستقبلات الهرمونية (ER وPR) تعبيرًا مشتركًا في 75% من الحالات، وسُجل ارتفاع مؤشر Ki67 لدى أكثر من ثلث المريضات، ما يدل على نشاط تكاثري مرتفع. من الناحية العلاجية، وعلى الرغم من عدم اكتمال المعلومات الجراحية في العديد من الملفات، فقد شكّلت العلاج الكيميائي المصحوب بالعلاجات الموجهة المضادة لـHER2، وخاصة الترازوتوزوماب، المحور الأساسي للتكفل الطبي. وقد تم تحضير هذه العلاجات في ظروف مراقبة داخل وحدة العلاج الكيميائي، وفقًا لبروتوكولات دقيقة. تُبرز هذه الدراسة الخصائص المميزة لسرطان الثدي HER2+ في سياق إقليمي، مع التأكيد على أهمية الكشف المبكر، والتصنيف الجزيئي، وضمان الوصول إلى العلاجات الموجهة من أجل تحسين التكهّن لدى هؤلاء المريضات.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، HER2+، الوبائيات، عوامل الخطر، درجة SBR، المستقبلات الهرمونية، Ki67.

Sommaire

Sommaire

• Remerciement	I
• Dédicace	II
• Résumé	III
• Listes des figures	IV
• Listes des tableaux	V
• Listes d'abréviations.....	VI
Introduction	1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1. Sein normal	5
1.1. Anatomie du sein	5
1.2. Physiologie du sein	6
1.3. Histologie du sein	6
2. Sein pathologique	7
2.1. Tumeurs cancéreuses mammaires.....	9
2.1.1. Carcinome canalaire et carcinome lobulaire.....	9
2.2. Classification TNM et stade pronostique du cancer du sein	11
2.3. Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)	15
2.4. Classification des cancers du sein selon leur profil moléculaire	15
2.4.1. Index de prolifération Ki67	15
2.4.2. Statut HER2	16
2.4.3. Les récepteurs hormonaux (RH)	16
2.5. Classification moléculaire	17
2.5.1. Sous-type Luminal A	17
2.5.2. Sous-type Luminal B	17
2.5.3. Sous-type HER2-enrichi	17

2.5.4. Sous-type triple négatif (ou basal-like)	17
2.6. Facteurs de risques	18
2.6.1. Facteurs non modifiables	18
2.6.1.1. Gènes à haut risque	18
2.6.1.2. Gènes à faible pénétrance	18
2.6.1.3. Âge précoce des premières menstruations.....	18
2.6.1.4. Ménopause tardive	18
2.6.1.5. Densité mammaire et cancer du sein	19
2.6.2. Facteurs modifiables	19
2.6.2.1. Traitements hormonaux de la ménopause (THM)	19
2.6.2.2. Parité et âge à la première grossesse	19
2.6.2.3. Allaitement	20
2.6.2.4. Alimentation	20
2.6.2.4.1. Le choix d'aliments	20
2.6.2.4.2. Cancer et boisson sucré	20
2.6.2.4.3. L'alcool et le cancer du sein	21
2.6.2.5. Obésité	21
2.6.2.6. Activité physique et cancer du sein	21
2.6.2.6.1. Activité physique et prévention primaire	21
2.6.2.6.2. Activité physique après la guérison d'un cancer du sein	22
2.6.2.7. Expositions environnementales et professionnelles	22
2.6.2.7.1. Radiations ionisantes	22
2.6.2.7.2. Polluants environnementaux et perturbateurs endocriniens	22
2.6.2.8. Perturbation du rythme circadien et cancer du sein	23
2.6.2.9. Tabagisme	23
2.7. Protéines HER2	23
2.7.1. Récepteurs tyrosine kinase (RTK)	23

2.7.2. Rôle physiologique de HER2	24
2.7.3. Structure du récepteur HER2	24
2.7.4. Mécanisme d'action d'HER2	26
2.7.5. HER2 et cancer	29
2.7.5.1. Surexpression de HER2	29
2.7.5.2. Mutations de HER2	30
2.7.5.3. Rôle de HER2 dans la progression métastatique	30
2.8. Traitement	31
2.8.1. Traitement chirurgical	31
2.8.2. Radiothérapie	32
2.8.3. Chimiothérapie	32
2.8.4. Thérapies ciblées anti-HER2	32
2.8.4.1. Anticorps monoclonaux	33
2.8.4.2. Pertuzumab	33
2.8.4.3. Les inhibiteurs de tyrosine kinase	33
2.8.4.3.1. Lapatinib	33
2.8.4.3.2. Le nératinib	34

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1. Matériel et méthodes	36
2. Recueil des données	36
2.1. Etude épidémiologique	36
2.2. Examen clinique	36
2.3. Examen paraclinique	36
3. Étude histopathologique	36
4. Préparation du protocole chimiothérapeutique	38
4.1. Reconstitution	39
4.2. Dilution	39

4.3. Protection contre la lumière	40
4.4. Administration	40
Chapitre III : Résultats et Discussion	
1. Description de la population étudiée	42
1.1. Âge	42
1.2. Année de l'hospitalisation	43
1.3. Activité professionnelle	44
1.4. État matrimonial	45
1.5. Âge de la première grossesse	45
1.6. Nombre de grossesses	46
1.7. Pathologies mammaires bénignes	47
1.8. Antécédents familiaux	48
2. Étude clinique	49
2.1. Sein touché	49
2.2. Localisation de la tumeur	50
2.3. Taille tumorale	51
2.4. Classification TNM	53
3. Traitement chirurgical	55
4. Type histologique	55
5. Grade histopronostique (SBR)	56
6. Marqueurs tumoraux	57
6.1. Récepteurs hormonaux (RO/RP)	57
6.2. Ki67	58
Conclusion	60
Les Références Bibliographiques	62

Liste des Figures :

Figure 1. Structure du sein	5
Figure 2. Organisation histologique de la glande mammaire	7
Figure 3. Anatomie du sein	10
Figure 4. Structure des récepteurs de la famille de l'EGFR	26
Figure 5. Récepteurs EGFR/HER2 et signalisation tumorale	28
Figure 6. Répartition des cas par tranche d'âge	42
Figure 7. Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation	43
Figure 8. Répartition des cas de cancer du sein selon l'activité professionnelle	44
Figure 9. Répartition des patientes selon l'état matrimonial	45
Figure 10. Répartition des patientes selon l'âge de la 1ère grossesse	46
Figure 11. Répartition des patientes selon le nombre de grossesse	47
Figure 12. Répartition des patientes selon les pathologies mammaires bénignes	48
Figure 13. Répartition des patientes selon les antécédents familiaux	49
Figure 14. Répartition des patientes selon le sein touché	50
Figure 15. Répartition des patientes selon la Localisation de la tumeur	51
Figure 16. Répartition des patientes selon la taille tumorale	52
Figure 17. Répartition des cas selon la taille tumorale	53

Figure 18. Répartition des patientes selon les adénopathies axillaires	54
Figure 19. Répartition des patientes selon les métastases	54
Figure 20. Répartition des patientes selon le traitement chirurgical	55
Figure 21. Répartition des patientes selon le type histologique	56
Figure 22. Répartition des patientes selon le grade SBR	57
Figure 23. Répartition des patientes selon le statut des récepteurs hormonaux	58
Figure 24. Répartition des patientes selon le taux de Ki67	59

Liste des tableaux :

Tableau I. Classification T (clinique [cT] et pathologique [pT])	11
Tableau II. Classification N clinique (cN)	12
Tableau III. Classification N pathologique (pN)	13
Tableau IV. Stade pronostique dit anatomique	14
Tableau V. Interprétation des résultats de l'évaluation du statut HER2	38

Liste des abréviations

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AKT : Protein Kinase B

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ATP : Adénosine Triphosphate

BRCA1 : Breast Cancer gene 1

BRCA2 : Breast Cancer gene 2

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CM : Carcinome Mucineux

CMI : Carcinome Médullaire Infiltrant

COOH : Groupe Carboxyle (Extrémité C-terminale)

CR1 : Complement Receptor 1 / Cysteine-Rich Domain 1

CR2 : Complement Receptor 2 / Cysteine-Rich Domain 2

CT : C-Terminal

CTLI : Carcinome Tubulo-Lobulaire Infiltrant

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMT : Epithelial-Mesenchymal Transition

EPI : Eau pour préparation injectable

ERK : Extracellular Signal-Regulated Kinase

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GDP : Guanosine Diphosphate

GRB2 : Growth Factor Receptor-Bound Protein 2

GTP : Guanosine Triphosphate

GTPase : Guanosine Triphosphatase

HB-EGF : Heparin-binding EGF-like Growth Factor

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HER3 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 3

HERA : Herceptin Adjuvant

HT : Hormonothérapie

IHC : Immunohistochemistry

IMC : Indice de Masse Corporelle

JAK/STAT : Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription

Ki-67 : Antigène nucléaire Ki-67

LD1 : Lactate Dehydrogenase 1 / Ligand-binding Domain 1

LD2 : Lactate Dehydrogenase 2 / Ligand-binding Domain 2

LH : Luteinizing Hormone

MEK : Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase

MET : Métastase

mTOR : Mechanistic Target of Rapamycin

NH2 : Groupe Aminé (Extrémité N-terminale)

P : Phosphate

PCB : Polychlorobiphényles

PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PDK1 : Phosphoinositide-dependent kinase-1

PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

PIP3 : Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate

pCR : Réponse Complète Pathologique (Pathological Complete Response)

PTEN : Phosphatase and Tensin Homolog

QIE : Quadrant Inféro-Externe

QII : Quadrant Inféro-Interne

QSE : Quadrant Supéro-Externe

QSI : Quadrant Supéro-Interne

Raf/MAPK : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma / Mitogen-Activated Protein Kinase

RE : Récepteur aux Œstrogènes

RP : Récepteur à la Progestérone

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

RTK : Receptor Tyrosine Kinase

Ras : Rat Sarcoma

RasGDP : Ras bound to Guanosine Diphosphate

RasGTP : Ras bound to Guanosine Triphosphate

SBR : Scarff-Bloom-Richardson

SLUG : Snail-Like Zinc Finger Protein

SMAD : Homologue of Mothers Against Decapentaplegic

SNAIL : Snail Family Transcriptional Repressor

SOS : Son of Sevenless

T-DM1 : Trastuzumab Emtansine

TGF-alfa : Transforming Growth Factor-alpha

TGF-beta : Transforming Growth Factor-beta

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

TK : Tyrosine Kinase

TM : Transmembranaire / Transmembrane Domain

TNM : Tumor Node Metastasis

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

ZEB-1 : Zinc Finger E-box Binding Homeobox 1

Introduction

Introduction

Le cancer demeure l'une des principales causes de décès à l'échelle mondiale, avec une charge sanitaire en constante augmentation. En 2015, près de 17,5 millions de nouveaux cas ont été enregistrés, entraînant environ 8,7 millions de décès. Les estimations prévoient une hausse continue, atteignant environ 22 millions de cas annuels à l'horizon 2030 (**Mansour et al., 2020**).

En Algérie, l'évolution démographique, l'urbanisation croissante et les changements dans les modes de vie ont contribué à une augmentation notable des maladies chroniques, dont les cancers. Le taux d'incidence global du cancer a connu une nette progression ces dernières années, touchant particulièrement la population féminine. Le cancer du sein s'impose comme le type de cancer le plus fréquent chez la femme, avec une incidence estimée à 62 cas pour 105 femmes en 2015 (**Mansour et al., 2020**). Il constitue également la première cause de mortalité liée au cancer dans cette population (**Puddu et Tafforeau, 2005**).

Parmi les différentes sous-catégories du cancer du sein, le cancer HER2-positif représente un sous-type biologique particulier, caractérisé par la surexpression du récepteur HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), associé à une agressivité clinique plus marquée et un risque élevé de récurrence. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, ce sous-type bénéficie désormais de thérapies ciblées qui ont profondément modifié son pronostic.

Cependant, malgré l'évolution des stratégies thérapeutiques, l'identification précoce des facteurs de risque ainsi que la compréhension des caractéristiques cliniques du cancer du sein HER2-positif restent essentielles pour une prise en charge optimale. Dans les régions où les structures de dépistage ne sont pas systématisées, ces cancers peuvent encore être diagnostiqués à un stade avancé, posant un défi important pour les équipes médicales.

Dans cette optique, la présente étude vise à analyser les aspects épidémiologiques et les caractéristiques cliniques de cancer du sein HER2+ dans la population de la wilaya d'Ain Temouchent. Ce travail a pour objectif de contribuer à une meilleure connaissance de ce sous-type particulier du cancer du sein et explorer les facteurs de risque associés au développement de cancer du sein HER2+.

Ce manuscrit est reparti en trois principales parties, la première s'agit d'une revue bibliographique, la seconde partie décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes suivies pour déterminer les paramètres épidémiologiques et pathologiques des patientes, Quant à la

dernière section, elle est consacrée aux résultats et discussion. À la fin du manuscrit une conclusion générale qui résume les résultats obtenus ainsi que les perspectives à envisager.

Chapitre I
Synthèse
bibliographique

1. Sein normal

1.1. Anatomie du sein

Le sein est une glande exocrine hormono-dépendante abritant la glande mammaire. Il est pair et sa morphologie varie selon le sexe et les phases de la vie génitale (**Moore et Dalley, 2001**). Sa structure est complexe, chaque sein étant constitué de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux, ce qui lui donne sa forme. Chaque compartiment contient des lobules et des canaux (figure 1). La principale fonction biologique du sein est la production de lait pour nourrir le nouveau-né (**Chenafa, 2020**). Les seins se situent dans la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, devant les muscles pectoraux, entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte. Le mamelon se trouve au niveau de la 9^{ème} vertèbre dorsale (**Razali, 2018**). Le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-interne et inféro-externe. Son poids varie en fonction de la morphologie et de l'état physiologique de la femme, notamment en période de grossesse ou d'allaitement (**Roux, 2013**). La configuration externe du sein présente trois zones concentriques : le mamelon, l'aréole et la peau périaréolaire (figure 1). Le mamelon est une saillie cylindrique et conique, pigmentée, mesurant environ 10 mm en hauteur et en largeur. L'aréole est une surface annulaire de 15 à 30 mm de diamètre, plus ou moins pigmentée et irrégulière, avec de petites saillies appelées tubercules. La peau périaréolaire est mince, lisse, souple et sans poils (**Chenafa, 2020**).

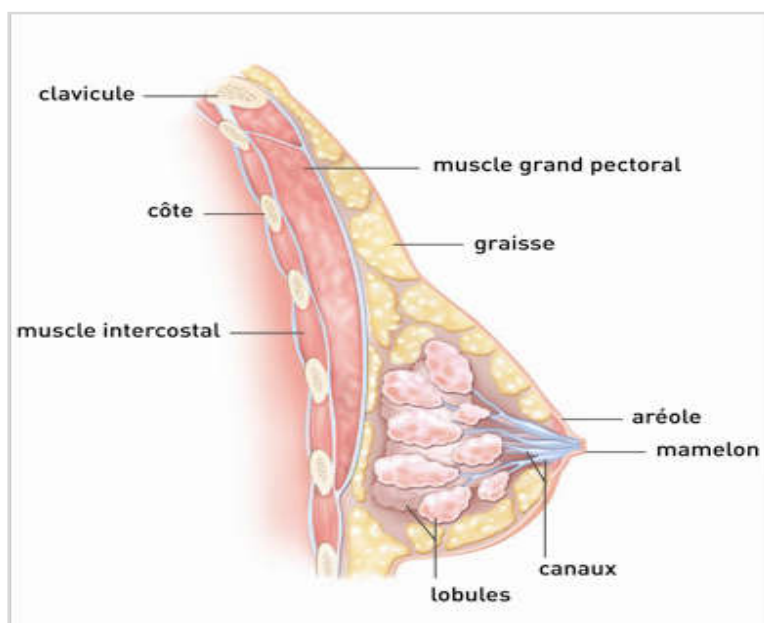


Figure1. Structure du sein (**Moore et Dalley, 2001**).

1.2. Physiologie du sein

Les œstrogènes favorisent la croissance des canaux galactophores, augmentent l'index mitotique à leur extrémité et induisent la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent également la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique. L'action de la progestérone sur la glande mammaire ne semble effective que si celle-ci a été préalablement sensibilisée par les œstrogènes. Elle induit une prolifération alvéo-acineuse et exerce un effet complémentaire à celui des œstrogènes, limitant ainsi la croissance des canaux galactophoriques et favorisant le développement des acini. L'ovaire joue un rôle déterminant dans la croissance mammaire à la puberté et assure le maintien de la glande mammaire avec une modulation périodique au cours du cycle reproductif. Une ovariectomie totale réalisée chez une jeune fille inhibe le développement mammaire à la puberté, tandis que chez l'adulte, elle entraîne des modifications minimales du volume mammaire (**Kodio, 2022**). D'autres hormones contribuent à la régulation de la glande mammaire. La FSH stimule la maturation folliculaire et la sécrétion d'œstrogènes, tout en participant au maintien des caractères sexuels secondaires. La LH est impliquée dans le déclenchement de l'ovulation, la formation du corps jaune et la stimulation de la sécrétion de progestérone. La prolactine, principale hormone lactogène, joue un rôle essentiel après l'accouchement en induisant la montée laiteuse. Elle intervient également dans la mammogenèse en favorisant la différenciation des alvéoles durant la grossesse et en potentialisant l'action de l'œstradiol sur les cellules épithéliales, tout en exerçant un effet prolifératif *in vivo*. Par ailleurs, la glande surrénale et la thyroïde semblent également impliquées dans le développement mammaire. En revanche, les androgènes exercent un effet inhibiteur sur la croissance et la différenciation cellulaires ; chez le fœtus mâle, ils induisent la régression de l'ébauche mammaire (**Kodio, 2022**).

1.3. Histologie du sein

Le tissu mammaire est constitué de divers types cellulaires. L'épithélium mammaire est formé d'une monocouche de cellules cuboïdes qui tapissent la lumière des canaux et des acini (figure 2). Ces cellules présentent un phénotype sécrétoire bien distinct (**Ollivier-Bousquet *et al.*, 2006**). Juste en dessous, une couche discontinue de cellules myoépithéliales, allongées et riches en actine, joue un rôle clé dans l'éjection du lait synthétisé et accumulé dans les acini, grâce à leur capacité contractile. Cette double couche cellulaire est entourée par la membrane basale, qui limite la prolifération des cellules épithéliales et favorise leur polarisation (**Lurant, 2003 ; Sylvan, 2004 ; Vandermoere, 2005**).

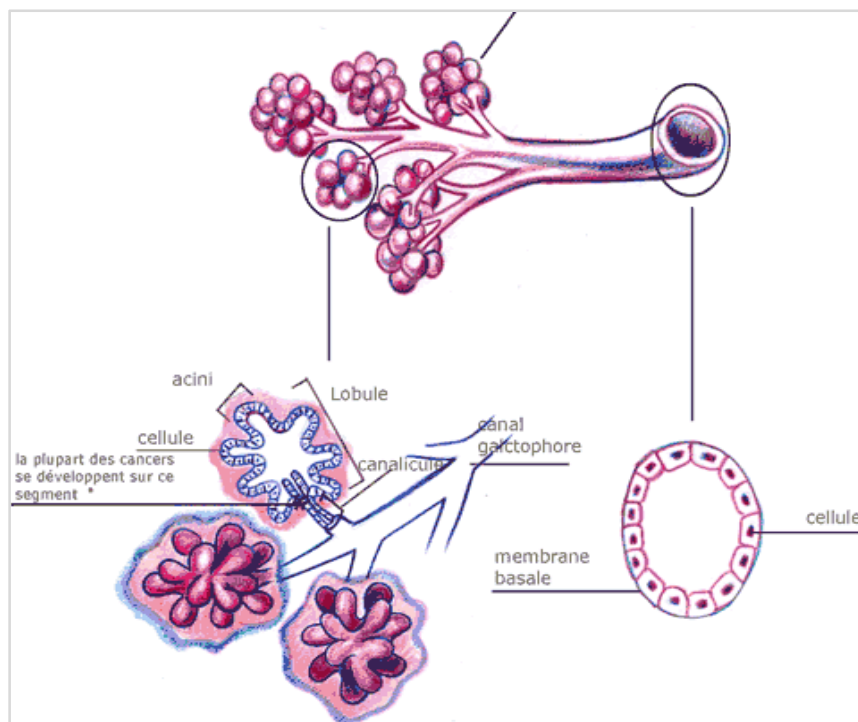


Figure 2. Organisation histologique de la glande mammaire (Bastian, 2001).

Parmi les cellules du stroma, les fibroblastes contribuent à l'organisation de la matrice extracellulaire sur laquelle reposent les cellules épithéliales mammaires. Leur dysfonctionnement peut entraîner une désintégration de cette matrice, facilitant ainsi la migration des cellules épithéliales. Les adipocytes stromaux, bien que n'étant pas strictement considérés comme des cellules mammaires, sont indispensables au développement du tissu mammaire. En effet, en l'absence de coussinets graisseux, les bourgeons mammaires ne peuvent pas se développer ni former les réseaux de canaux et de lobules mammaires (Tahari, 2007).

2. Sein pathologique

La glande mammaire subit un remodelage constant tout au long de la vie de la femme, sous l'influence des hormones et des facteurs de croissance. Les cancers du sein les plus fréquents (95 %) sont des adénocarcinomes, résultant de la transformation des cellules épithéliales de la glande mammaire. Parmi eux, 75 % se développent au niveau des canaux galactophores (cancers canauxiaux), tandis que 25 % prennent naissance dans les lobes (cancers lobulaires). Il existe deux grandes catégories de cancers du sein selon l'étendue de la tumeur. Les cancers *in situ* restent confinés à l'intérieur des canaux galactophores ou des lobes, sans envahir les

tissus voisins. Ils représentent environ 25 % des cas et sont généralement de bon pronostic, traités essentiellement par chirurgie. Dans 75 % des cas, les cellules cancéreuses franchissent les limites des structures mammaires pour envahir les tissus adjacents. On parle alors de cancers invasifs ou infiltrants. Ces cellules peuvent s'échapper de la tumeur primaire, emprunter les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, et atteindre les ganglions lymphatiques proches (notamment les ganglions axillaires), voire coloniser des organes distants où elles forment des tumeurs secondaires, appelées métastases. C'est cette capacité à se disséminer dans l'organisme qui confère au cancer son caractère potentiellement mortel (**Tolza, 2016**). De façon générale et simplifiée, la tumorigenèse est un processus en plusieurs étapes, résultant d'une accumulation d'altérations génétiques qui conduisent à la transformation cellulaire. La progression vers un phénotype agressif repose sur l'acquisition d'avantages sélectifs favorisant la survie, la prolifération et la dissémination tumorales. Les cellules dotées d'un potentiel métastatique ont progressivement acquis, au fil des mutations et de la sélection, des fonctions leur permettant de proliférer indépendamment des signaux extérieurs, de résister à l'apoptose, d'échapper aux signaux d'arrêt, de croître de manière illimitée, d'envahir les tissus environnants, de former des métastases et de stimuler l'angiogenèse afin d'assurer l'irrigation sanguine des tumeurs (**Hanahan et Weinberg, 2011**). L'inflammation tumorale résulte de l'infiltration de la tumeur par des cellules immunitaires qui, de façon paradoxale, peuvent favoriser la progression cancéreuse. En effet, elles contribuent à enrichir le microenvironnement tumoral en cytokines, facteurs de croissance, facteurs angiogéniques et espèces réactives de l'oxygène, ces dernières étant mutagènes pour les cellules voisines. Plus récemment, deux nouvelles caractéristiques des cellules cancéreuses ont été mises en évidence : une profonde reprogrammation de leur métabolisme énergétique, qui soutient leur croissance et leur prolifération, ainsi qu'une capacité accrue à échapper à la surveillance et à la destruction par le système immunitaire (**Tolza, 2016**).

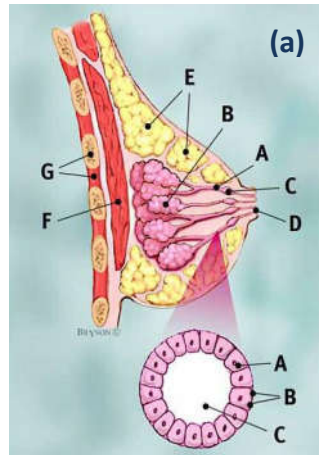
2.1. Tumeurs cancéreuses mammaires

2.1.1. Carcinome canalaire et carcinome lobulaire

Le cancer du sein est une tumeur maligne affectant la glande mammaire. On distingue classiquement deux grandes catégories de carcinomes mammaires, selon leur degré d'infiltration tumorale: les carcinomes *in situ* (ou non-infiltrants), et les carcinomes invasifs (ou infiltrants). Par ailleurs, plusieurs types histologiques sont identifiés, les plus fréquents étant les cancers canaux, qui atteignent les canaux galactophores, et les cancers lobulaires,

qui se développent à partir des lobules. D'autres formes histologiques plus rares existent également. Dans les cancers *in situ*, les cellules tumorales restent confinées et ne franchissent pas la membrane basale. Le carcinome canalaire *in situ* est de loin le plus fréquent parmi ces formes, représentant environ 85 à 90 % des cas (figure 3). Le carcinome lobulaire *in situ*, moins fréquent (10 à 15 %), est souvent considéré comme une lésion précancéreuse (figure 3). En l'absence de traitement, un cancer *in situ* peut évoluer vers une forme invasive : les cellules cancéreuses franchissent alors la membrane basale du canal ou du lobule, migrent vers les ganglions lymphatiques axillaires, puis peuvent se disséminer à d'autres régions de l'organisme pour former des métastases. Parmi les carcinomes invasifs, le carcinome canalaire est le plus courant, représentant environ 75 % des cas (figure 3). Le carcinome lobulaire infiltrant est moins fréquent, avec une prévalence de 5 à 10 % (Figure 5e). D'autres formes histologiques rares peuvent également être rencontrées, telles que les carcinomes tubuleux, cribriformes, médullaires, mucineux ou papillaires. Enfin, certaines tumeurs présentent des caractéristiques mixtes (par exemple, canalaire et lobulaire), ce qui justifie leur classification en formes mixtes (**Cordina-Duverger, 2015**).

- A : Canaux galactophores
- B : Lobules
- C : Portion dilatée du canal galactophore
- D : Mamelon
- E : Graisse
- F : Muscle grand pectoral
- G : Côte



Coupe du canal galactophore :

- A : Cellules canalaire normales
- B : Membrane basale
- C : Lumen (centre du canal)

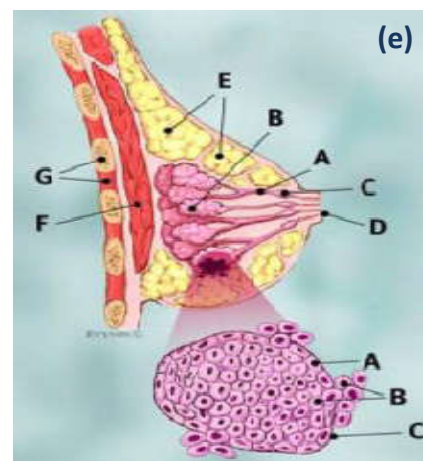
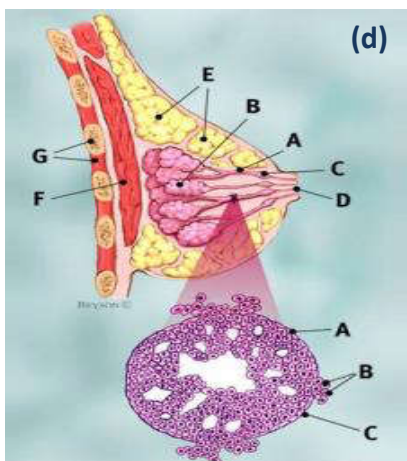
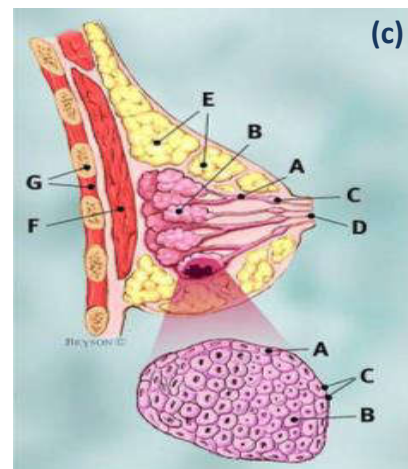
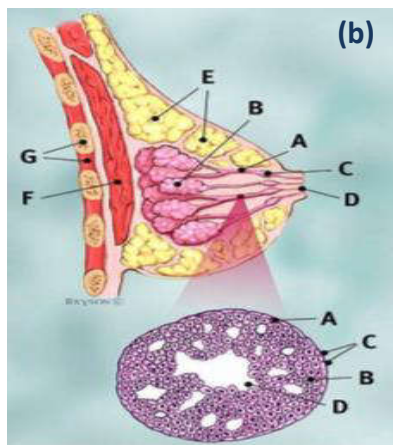


Figure 3. Anatomie du sein,(a). Sein normal,(b). Carcinome canalaire *in situ*,(c). Carcinome lobulaire *in situ*,(d). Carcinome canalaire infiltrant,(e). Carcinome lobulaire infiltrant (Cordina-Duverger, 2015).

2.2. Classification TNM et stade pronostique du cancer du sein

La classification TNM est la plus fréquemment utilisée, elle repose sur 3 critères :

«T» pour la taille et l'infiltration de la tumeur, allant de Tx (tumeur non évaluable) à T4 (tableau 1).

«N» pour le degré d'envahissement des ganglions lymphatiques, allant de Nx (envahissement des ganglions non évaluable) à N3 (tableau 2 et tableau 3).

« M » pour la présence ou non de métastases à distance ; avec Mx (renseignements insuffisants pour classer les métastases), M0 (absence de métastase) ou M1 (présence de métastases).

Tableau I. Classification T (clinique [cT] et pathologique [pT]) (**Lacroix-Triki et Penault-Llorca, 2017**).

Catégorie	Critères
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur \leq 20 mm
T1mi	Tumeur \leq 1 mm
T1a	Tumeur $>$ 1 mm et \leq 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur $>$ 5 mm et \leq 10 mm
T1c	Tumeur $>$ 10 mm et \leq 20 mm
T2	Tumeur $>$ 20 mm et \leq 50 mm
T3	Tumeur $>$ 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du musclepectoral exclue)
T4b	Ulcération ou oedème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire T4a + T4b Carcinome (sein) inflammatoire (oedème/érythème \geq 1/3 du sein)
T4c	
T4d	

Tableau II. Classification N clinique (cN), telle qu'évaluée par l'examen clinique et/ou l'imagerie (**Lacroix-Triki et Penault-Llorca, 2017**).

Catégorie	Critères
cNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure)
cN0	Absence de métastase ganglionnaire
cN1 cN1mi	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
cN2 cN2a cN2b	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN3 cN3a cN3b cN3c	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Tableau III. Classification N pathologique (pN) (Lacroix-Triki et Penault-Llorca, 2017).

Catégorie	Critères
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN0(i+)	Cellules tumorales isolées ($\leq 0,2$ mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micrométastase (≈ 200 cellules soit $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN1b	Métastase $> 0,2$ mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2	
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	
pN3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

La combinaison TNM indique le stade. Plusieurs stades sont définis dans le cancer du sein (tableau 4).

Stade 0 correspond au cancer in situ. La tumeur reste localisée au niveau du canal où elle a pris naissance. La tumeur est non infiltrante, elle ne pas dépasse la membrane basale.

En stade I, la tumeur mesure 2 cm ou moins, sans atteinte ganglionnaire, sans métastases à distance.

Stade II es représenté par deux types de tumeurs :

Tumeur ≤ 5 cm avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes, sans métastases ;

Tumeur > 2 cm, sans atteinte ganglionnaire, sans métastases.

Il existe les stades IIA et IIB.

Stade III englobe :

Toute tumeur, sans métastases, avec au moins 4 ganglions axillaires atteints ou envahissement mammaire interne clinique ou atteinte des ganglions sous-claviculaires ou des ganglions sus-claviculaires homolatéraux,

Tumeur avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau ; ou tumeur inflammatoire;

Tumeur > 5 cm avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes.

Il existe les stades IIIA, IIIB et IIIC.

Stade IV correspond au cancer métastatique. Indépendamment de la taille de la tumeur et du degré d'envahissement ganglionnaire, la présence de métastases à distance classe le cancer en stade IV.

Tableau IV. Stade pronostique dit anatomique (Lacroix-Triki et Penault-Llorca, 2017).

T	N	M	Stade pronostique "anatomique"
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0-1	N1mi	M0	IB
T0-1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIB
T2	N1	M0	
T3	N0	M0	IIIA
T0-3	N2	M0	
T4	N0-2	M0	IIIB
Tout T	N3	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

2.3. Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Le grade SBR comprend trois grades I II III, obtenu par l'addition de trois critères architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3 (Baillet, 2015) :

- Architecture :

Si la tumeur comprend que des tubes : le critère est coté en 1,

Si la tumeur est partiellement tubulaire : le critère est coté en 2

Si la tumeur ne comprend aucun tube : le critère est coté en 3

- Atypies cytonucléaires :

Si les noyaux sont réguliers monomorphes : le critère est coté en 1

Si les noyaux sont modérément atypiques : le critère est coté en 2

Si les noyaux sont pléomorphes avec atypies marquées : le critère est coté en 3

- Nombre de mitoses : le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitose le plus important par grand champ est retenu.

Si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

Si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

Si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

L'addition des trois critères permet de réaliser le grade :

Grade I : 3,4,5

Grade II : 6,7

Grade III : 8,9

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire (Baillet, 2015).

2.4. Classification des cancers du sein selon leur profil moléculaire

Les types moléculaires du cancer du sein sont définis en fonction d'un profil histologique intégrant l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), ainsi que le statut d'amplification de HER2 et le marqueur de prolifération Ki-67 (Khelfi et Guedjali, 2018 ; Alili et al., 2014).

2.4.1. Index de prolifération Ki67

La protéine Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases du cycle cellulaire G1, S, G2 et M, mais elle est absente durant la phase de quiescence G0. Son niveau d'expression peut être mesuré par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 lors d'une immunohistochimie (IHC). L'analyse de son expression est directement corrélée à l'indice mitotique, ce qui en fait un marqueur clé de la prolifération tumorale dans le cancer du sein. De nombreuses études ont validé la valeur pronostique du

Ki67 dans le cancer du sein, un pronostic étant d'autant plus favorable que son niveau d'expression est faible. Par ailleurs, l'évaluation du Ki67, en combinaison avec l'analyse de l'expression des récepteurs hormonaux (RE et RP) et de HER2, permet de proposer une classification moléculaire du cancer du sein dans le cadre de la pratique clinique (**Khelfi et Guedjali, 2018 ; Zemmouri et al., 2016**).

2.4.2. Statut HER2

Le récepteur HER2 fait partie de la famille des récepteurs aux facteurs de croissance épidermiques. Le statut HER2 d'un cancer du sein peut être évalué de manière semi-quantitative par immunohistochimie (IHC). Ce procédé attribue un score HER2, qui se divise en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+. Lorsqu'un score de 2+ est obtenu, une recherche d'amplification génétique par hybridation in situ s'avère nécessaire pour confirmer le statut HER2. Les recommandations relatives à l'évaluation du statut HER2 ont été révisées en 2014. Historiquement, la surexpression du récepteur HER2 a été observée dans 10 à 30 % des cas de cancer du sein. Cette surexpression est associée à un pronostic défavorable en termes de survie sans récurrence et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques reconnus (**Khelfi et Guedjali, 2018 ; Zemmouri et al., 2016**).

2.4.3. Les récepteurs hormonaux (RH)

Les récepteurs hormonaux, comprenant les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP), jouent un rôle crucial dans la biologie du cancer du sein. L'importance clinique de l'évaluation des récepteurs hormonaux a été démontrée dès les années 1970 par Guire et ses collaborateurs, qui ont souligné leur valeur pronostique et prédictive concernant le bénéfice de l'hormonothérapie. En effet, le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RE et/ou les RP est corrélé positivement à la survie globale, à la survie sans récurrence et à la réponse à l'hormonothérapie (HT). Cette corrélation a été observée de manière indépendante pour chaque récepteur, ce qui en fait des marqueurs essentiels pour orienter les traitements. L'expression des RP a également montré une corrélation positive avec la survie globale et sans récurrence, indépendamment de l'expression des RE (**Zemmouri et al., 2016**). L'analyse de ces récepteurs permet de définir des stratégies thérapeutiques plus ciblées et d'optimiser la prise en charge du cancer du sein.

2.5. Classification moléculaire

2.5.1. Sous-type Luminal A

Ce sous-type se caractérise par une expression positive des récepteurs hormonaux, aux œstrogènes (RE+) et/ou à la progestérone (RP+), en l'absence de surexpression du récepteur HER2 (HER2-) et par un faible indice de prolifération Ki-67. Ces caractéristiques traduisent une prolifération cellulaire limitée. Le sous-type Luminal A est généralement associé à un pronostic favorable (**Admoun et al., 2022**).

2.5.2. Sous-type Luminal B

Comme le sous-type précédent, le Luminal B présente une expression des récepteurs hormonaux (RE+ et/ou RP+). Toutefois, il peut se distinguer par une surexpression de HER2 (HER2+) et/ou par un indice Ki-67 élevé, indiquant une activité proliférative plus importante. Ce profil confère au sous-type Luminal B un caractère plus agressif que celui observé dans les tumeurs Luminal A (**Admoun et al., 2022**).

2.5.3. Sous-type HER2-enrichi

Ce sous-type est défini par une surexpression de HER2 (HER2+), en l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RE- et RP-). Les tumeurs appartenant à cette catégorie sont généralement de haut grade et associées à un pronostic moins favorable. Toutefois, l'introduction de thérapies ciblées anti-HER2 a significativement amélioré les perspectives thérapeutiques de ces patientes (**Admoun et al., 2022**).

2.5.4. Sous-type triple négatif (ou basal-like)

Le sous-type triple négatif se caractérise par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RE- et RP-) et de HER2 (HER2-). Il est souvent associé à une forte activité proliférative, un comportement biologique agressif, ainsi qu'à un pronostic défavorable. Il convient de souligner que cette classification moléculaire joue un rôle essentiel dans la prise en charge thérapeutique des cancers du sein, en orientant les choix de traitement et en contribuant à l'évaluation du pronostic (**Admoun et al., 2022**).

2.6. Facteurs de risques

2.6.1. Facteurs non modifiables

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein chez la mère, la sœur ou la fille multiplie par 2 à 3 le risque de cancer du sein. Deux grandes catégories de facteurs génétiques expliquent l'existence d'un risque familial (**Michailidou *et al.*, 2015**).

2.6.1.1. Gènes à haut risque

Les femmes porteuses de mutations sur les gènes breast cancer 1 (BRCA1) et breast cancer 2 (BRCA2), gènes suppresseurs de tumeur, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. L'existence de mutations sur ces gènes à haut risque chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, reste très minoritaire, Ces mutations ne sont retrouvées que dans 2 à 5 % de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein (**Frikha et Chlif, 2021**).

2.6.1.2. Gènes à faible pénétrance

Les variant génétiques communs des variations de nucléotides de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dont la fréquence est supérieure à 1 % dans la population. Les études récente d'association pangénomiques (**Michailidou *et al.*, 2015**) ont permis d'identifier près de 70 variant génétiques communs qui sont faiblement associés au risque de cancer du sein. Malgré le risque peu élevé associé à chacun d'eux, ils contribuent de façon importante au risque héréditaire de cancer du sein (**Cordina-Duverger, 2016**).

2.6.1.3. Âge précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que le risque de cancer du sein augmente de 50 % si les premières règles sont survenues avant l'âge de 12 ans. Ceci est expliqué par l'exposition plus longue aux œstrogènes. Ce facteur reste ambigu devant les résultats récente d'une nouvelle étude basée sur l'étude de cas témoins de différenciation des facteurs de risque de la reproduction entre plusieurs cancer de sein pour des femmes âgés de 20 à 44 ans, qui montre que l'âge précoce de menstruations n'a pas été statistiquement significative (**Li *et al.*, 2013**).

2.6.1.4. Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque plus élevé de cancer du sein en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Ce risque

augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause. Ce mécanisme est expliqué par production prolongée des hormones ovariennes (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

2.6.1.5. Densité mammaire et cancer du sein

Le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie augmente le risque de cancer du sein. Ce risque est multiplié de deux à six fois pour les femmes ayant des seins denses en mammographie. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. Les études estiment que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire supérieure à 50 % à la mammographie par rapport à la densité moyenne (Boyd *et al.*, 1998).

2.6.2. Facteurs modifiable

Moins de 10 % des cancers du sein peuvent être dû à une mutation génétique héréditaire. Le cancer du sein est plus commun est liées à des facteurs environnementaux, de reproduction et de mode de vie dont certains sont potentiellement modifiables (Rojas *et al.*, 2016).

2.6.2.1. Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

Les traitements hormonaux de la ménopause sont associés à un risque accru de cancer du sein, L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM combinant un estrogène et un progestatif, qui constituent la grande majorité des THM prescrits actuellement. Ce risque est plus faible voire controversée pour les THM à base d'estrogène seul. Dans certaines études effectuées en France, le risque de cancer du sein associé aux THM combinant un estrogène et de la progestérone naturelle n'était pas augmenté, à l'inverse des traitements utilisant des progestatifs de synthèse. Ce risque augmente avec la durée totale d'utilisation ; Il est plus élevé durant les trois premières années de l'utilisation, ceci est probablement dû à une réactivation de cellules quiescentes chez des femmes ayant des lésions néoplasiques mammaires infra-cliniques au moment de l'utilisation d'un traitement, ce risque ce poursuit encore quelques années après l'arrêt du traitement (Cordina-Duverger *et al.*, 2013).

2.6.2.2. Parité et âge à la première grossesse

Depuis longtemps le rôle délétère de la nulliparité dans le cancer du sein est bien connu. Le risque de cancer du sein chez les femmes non nullipares est d'autant plus faible que la parité

est élevée. Des études récentes ont montré qu'après chaque grossesse, existe une augmentation transitoire du risque de cancer du sein, précédant la diminution du risque à plus long terme. L'effet global vie entière d'une parité élevée reste toutefois très favorable vis-à-vis du risque de cancer du sein. Enfin, il est reconnu que le risque de cancer du sein augmente avec l'âge à la première grossesse ; Cette augmentation est dû à une différenciation plus tardive des cellules mammaires survenant après la première grossesse à terme, donc à une durée accrue de la période de vulnérabilité aux cancérogènes **(Cordina-Duverger, 2016)**. Ainsi les données de la littérature plaident en faveur d'un risque moindre de cancer du sein en cas de première grossesse avant 30 ans **(Frikha et Chlif, 2021)**.

2.6.2.3. Allaitement

L'allaitement est un facteur protecteur du cancer du sein, chaque fois la durée d'allaitement est plus longue chaque fois la femme est protégé du cancer du sein. ceci est expliqué par la différenciation de l'épithélium mammaire à son stade final d'évolution et le rallongement de la période anovulatoire chez les femmes en période d'allaitement **(Cordina-Duverger, 2016)**.

2.6.2.4. Alimentation

2.6.2.4.1. Le choix d'aliments

Une étude récente publié en 2017 suggèrent que le choix d'aliments de faible qualité nutritionnelle pourrait être lié à une augmentation de plus de 30 % du risque de cancers au global **(Donnenfeld et al., 2017)**. D'autres études prolonge ce risque à 52 % **(Deschasaux et al., 2017)**. Les résultats d'une revue systématique qui rassemble des recherches sur les habitudes alimentaires et les risques de cancer du sein suggèrent que le régime alimentaire méditerranéen et les régimes alimentaires composés en grande partie de légumes, de fruits, de poisson et de soja sont associés à une diminution du risque de cancer du sein. Cette même étude montre qu'il n'existe aucune preuve d'association entre le risque de cancer du sein et les habitudes alimentaires traditionnelles. Une seule étude a montré que les habitudes alimentaires occidentales sont associées à une augmentation significative du risque **(Albuquerque et al., 2014)**.

2.6.2.4.2. Cancer et boisson sucré

Une étude menée en 2019, faite sur une grande échelle plaide en faveur qu'une augmentation de 100 ml de la consommation de boissons sucrées est associée à une augmentation significative de 11 % du risque de cancer du sein (**Chazelas *et al.*, 2019**).

2.6.2.4.3. L'alcool et le cancer du sein.

Une étude publiée en 2015 qui étudie la relation entre la consommation d'alcool et le risque du cancer du sein montre que la consommation d'alcool est liée significativement à un risque accru de cancer du sein. En effet chaque augmentation de 10 g par jour de la consommation d'alcool augmente l'intervalle de confiance de 4,2 % ; Ainsi en prenant 0 à 5 g par jour comme référence, une consommation d'alcool supérieure de cinq à quinze gramme par jour est liée à une augmentation de 5,9 % du risque de cancer du sein (**Romieu *et al.*, 2015**).

2.6.2.5. Obésité

Le cancer du sein est non seulement plus fréquent chez les femmes européennes obèses, mais également plus grave avec des métastases ganglionnaires et un pronostic vital plus sévère. L'obésité est liée à un mauvais pronostic pour certains cancers, en particulier les cancers du sein. En effet l'origine principale de l'obésité est le déséquilibre de la balance énergétique qui est favorisée par un régime alimentaire riche en produits transformés, viande rouge, les acides gras trans et saturés, les boissons et les aliments sucrés et pauvres en légumes, fruits et céréales complètes (**Lauby-Secretan *et al.*, 2019**). Une étude marocaine publiée en 2019 suggère qu'un risque du cancer de sein est associé positivement à l'adiposité abdominale mesurée par le tour de taille et le rapport tour de taille/tour de hanches. Contrairement au silhouette large de l'enfant qui est associée négativement à ce risque chez les femmes Marocaines (**Khalis *et al.*, 2019**). Ce risque relatif de mortalité par cancer du sein est proportionnellement augmenté avec le degré d'excès pondéral passant de 1 pour un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 à 1,34 en cas de surpoids, 1,63 en cas d'obésité, 1,70 en cas d'obésité sévère et de 2,12 pour les obésités massives. Dans les formes familiales, un IMC excessif augmente également 2 fois le risque de cancer. En période pré-ménopausique, le surpoids (mesuré en fonction de l'indice de masse corporelle) et le gain de poids tendent à diminuer le risque de cancer du sein. Contrairement à la période post-ménopausique, où l'excès d'adiposité et le gain de poids augmentent le risque du cancer du sein (**Frikha et Chlif, 2021**).

2.6.2.6. Activité physique et cancer du sein

2.6.2.6.1. Activité physique et prévention primaire

La littérature récente montre que des activités physiques de type aérobies, telles que la marche, avec des volumes élevés (200-300 min/semaine) et des intensités modérées, ont une efficacité bien établie dans le cancer du sein : **(Marinari *et al.*, 2019)** Les femmes inactives ont un risque de cancer du sein augmenté par rapport aux femmes qui maintiennent une activité physique tout au long de leurs vie, Cette conclusion s'applique aussi bien avant la ménopause qu'en post ménopause. Une revue de la littérature sur l'activité physique et le cancer du sein montre qu'il n'existe pas une période précise pour la prévention du cancer du sein ; et que la pratique de l'activité physique de façon continue représente le moyen préventif le plus adapté, **(Duclos , 2009)** ainsi l'activité physique réduit de 15 à 20 % du risque de développer un cancer du sein **(Desnoyers *et al.*, 2016)**.

2.6.2.6.2. Activité physique après la guérison d'un cancer du sein

Le risque de décès par cancer du sein ou de récurrence d'un cancer du sein peut diminuer de 20 à 50 % chez les femmes qui marchent trois à cinq heures par semaine. À cette régression du risque s'associe une diminution supplémentaire de 15 % chaque fois on augmente l'intensité modérée de 5 « metabolic equivalent of task » (MET) par heure par semaine **(Duclos , 2009)**.

2.6.2.7. Expositions environnementales et professionnelles

2.6.2.7.1. Radiations ionisantes

Le sein est un organe à risque pour le cancer après une radiothérapie. L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale. Les femmes exposées au moment de la puberté aux radiations ionisantes sont les plus vulnérables aux cancers. En effet, à dose égale, le risque de développer un cancer radio-induit (conséquence directe de la radiothérapie) est approximativement dix fois plus élevé pour une irradiation du sein et de la thyroïde que pour une irradiation du côlon et du rectum **(Cosset *et al.*, 2016)**.

2.6.2.7.2. Polluants environnementaux et perturbateurs endocriniens.

Un risque accru de cancer du sein est dû aux expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles (PCB), le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ou les dioxines ; en effet ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire qu'ils peuvent mimer ou bloquer les effets des hormones endogènes (**Rodgers et al., 2018**).

2.6.2.8. Perturbation du rythme circadien et cancer du sein

Une augmentation modérée du risque de cancer du sein est associée au travail de nuit surtout pour les femmes qui travaillent plus de 20 ans. Les recommandations consistent à un suivi mammaire pour cette population professionnelle (**Benabu et al., 2015**).

2.6.2.9. Tabagisme

Toutefois le tabagisme constitue une importante source de substances carcinogènes, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein : La littérature ne plaide pas en faveur d'un consensus : certaines recherches ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque ; L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à l'action anti-œstrogénique du tabac et à la diminution des œstrogènes circulante : Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**). Contrairement à d'autres études qui associent l'augmentation du risque de cancer au tabagisme. Les résultats les plus récents, incluant une méta-analyse, sont en faveur d'une augmentation du risque, notamment chez les femmes ayant commencé à fumer avant leur première grossesse, pour ceci il paraît intéressant de prendre en compte la durée du tabagisme et la quantité de cigarettes fumées chez les anciennes fumeuses. Le tabagisme passif pourrait aussi être associé à une augmentation du risque, bien que les études ne convergent pas toutes, certaines études associent un risque de 60 % ; Ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la Ménopause (**Dossus et al., 2014**).

2.7. Protéines HER2

2.7.1. Récepteurs tyrosine kinase (RTK)

La transduction du signal est un mécanisme qui permet à une cellule de réguler des cascades de signalisation et des processus cellulaires internes suite à la fixation extracellulaire d'un messager sur un récepteur membranaire spécifique. Parmi ces récepteurs, on trouve par exemple les récepteurs couplés à une protéine G, les récepteurs sérine/thréonine kinase et les récepteurs tyrosine kinase (RTK). Les RTKs ont été découverts il y a 38 ans par Hunter et Sefton (**Hunter et Sefton, 1980**). Environ 20% du génome humain code pour des protéines impliquées dans la transduction du signal. Ces protéines sont des kinases et des phosphatases qui permettent une régulation de la phosphorylation dans les cascades de signalisation intracellulaire. Il existe de nombreuses familles de récepteurs tyrosine kinase comme les récepteurs de la famille de l'EGFR, les récepteurs à l'insuline, les récepteurs au VEGF, les récepteurs PDGFR ou encore le récepteur au facteur de croissance des hépatocytes c-Met (**Voilquin, 2020**).

2.7.2. Rôle physiologique de HER2

HER2 est une protéine ubiquitaire exprimée dans l'ensemble des tissus humains. HER2 est retrouvée en plus grande quantité dans la peau, le poumon, les tissus musculaires, le tractus gastro-intestinal, les seins, l'utérus et le placenta (**Press et al., 1990**). HER2 possède une fonction physiologique dans l'organogenèse (**Voilquin, 2020**). Il est principalement impliqué dans le développement du cœur (**Negro et al., 2004**). Il semble que la protéine HER2 joue un rôle protecteur pour le cœur lorsqu'il est soumis à différents stress comme lors d'hypertension artérielle. En effet, l'activation des récepteurs HER2 favorise l'hypertrophie et la prolifération des cellules musculaires cardiaques (cardiomyocytes) adultes et embryonnaires (**Gordon et al., 2009**). HER2 réduit également l'apoptose des cardiomyocytes et participe à leurs mécanismes de réparation. C'est pourquoi les souris invalidées pour HER2 meurent avant le 11ème jour de développement embryonnaire des suites d'une malformation cardiaque (**Lee et al., 1995**). HER2 est également impliquée dans le développement normal de la glande mammaire. Il a été montré que des souris transgéniques exprimant un dominant négatif de HER2 présentent un retard dans le développement mammaire et la lactation (**Jackson-Fisher et al., 2004 ; Voilquin, 2020**).

2.7.3. Structure du récepteur HER2

HER2 est codé par le gène HER2/neu situé sur le chromosome 17q12. La protéine HER2 est une glycoprotéine membranaire constituée de 1255 acides aminés et pesant 185 kDa. HER2 est présent à la surface des cellules sous forme monomérique. Les récepteurs de la famille de l'EGFR possèdent une structure commune (**Moasser, 2007**). La structure des domaines principaux de ces récepteurs a été obtenue par cristallographie (**Aertgeerts et al., 2011; Bocharov et al., 2008; Cho et al., 2003; Garrett et al., 2003**). Les récepteurs tyrosine kinase comme HER2 sont des protéines de type I, c'est-à-dire que la partie N-terminale de la protéine est située dans le milieu extracellulaire et la partie C-terminale dans le cytoplasme de la cellule. Ils possèdent trois domaines fonctionnels : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase (Figure 4). Le domaine extracellulaire est un domaine de liaison au ligand composé de quatre sous-domaines. Il est constitué de deux régions se liant au ligand (LD1 et LD2) et de deux régions riches en cystéines (CR1 et CR2) impliquées dans la dimérisation du récepteur (**Voilquin, 2020**) (Figure 4). Il existe dans une conformation fermée inactive ou ouverte active en fonction de la liaison du ligand. Contrairement aux autres membres de la famille HER, HER2 ne possède pas de ligand connu (**Burgess et al., 2003**). Le domaine extracellulaire de HER2 reste en conformation ouverte similaire à celle du récepteur EGFR activé après fixation de son ligand. Cette conformation ouverte permet d'exposer la boucle de dimérisation de HER2 à la surface des cellules. HER2 existe donc dans une conformation favorable à la dimérisation, c'est pourquoi ce récepteur est un partenaire privilégié de dimérisation.

Le segment transmembranaire (TM) est une simple hélice constituée d'une courte séquence d'acides aminés hydrophobes (environ 23 résidus) permettant aux récepteurs de s'ancrer dans la membrane plasmique des cellules. Le domaine transmembranaire joue également un rôle dans la dimérisation en stabilisant le dimère formé (**Voilquin, 2020**).

Le domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase (TK) est impliqué dans la transduction du signal. Le domaine intracellulaire est composé d'un domaine juxta-membranaire, d'un domaine catalytique tyrosine kinase et d'une région carboxy-terminale. Le domaine kinase est constitué de deux lobes, l'un du côté N-terminal qui comprend des feuillets β et une hélice α et l'autre du côté C-terminal qui comprend principalement des hélices α . Entre ces deux lobes se trouve un sillon où se fixe l'ATP. L'ATP apporte le groupement phosphate qui sera ajouté sur les fonctions alcool des tyrosines (**Voilquin, 2020**).

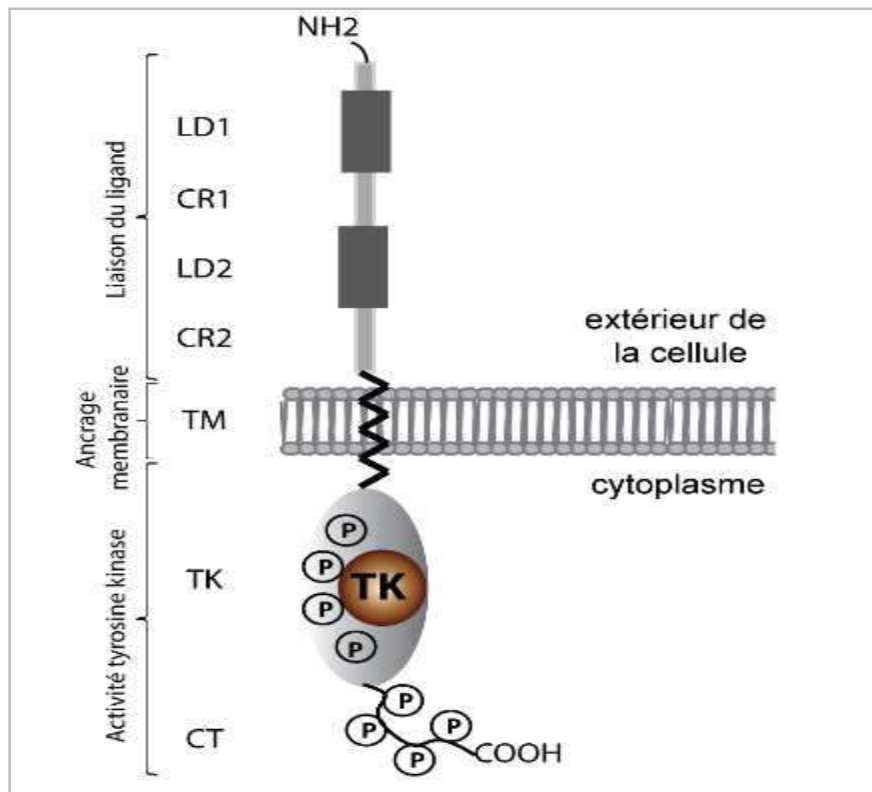


Figure 4. Structure des récepteurs de la famille de l'EGFR (Moasser, 2007).

2.7.4. Mécanisme d'action d'HER2

HER2 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui active des voies de signalisation intracellulaire en réponse à des signaux extracellulaires. Il joue un rôle central dans l'initiation, l'invasion et la progression métastatique de nombreux cancers dont les cancers du sein, du poumon et de l'estomac (Hynes *et* MacDonald, 2009). En absence de ligand, les récepteurs existent sous forme monomérique. La liaison du ligand sur le domaine extracellulaire du récepteur de la famille de l'EGFR induit un changement de conformation de ce domaine entraînant l'activation du récepteur et sa dimérisation (Lemmon, 2009). Cependant, pour HER2, aucun ligand n'a été identifié à ce jour. Dans les cancers, c'est la surexpression d'HER2 qui entraîne sa dimérisation et stimule l'activité tyrosine kinase intrinsèque du récepteur. Le bras de dimérisation du récepteur HER2 est donc constitutivement actif et exposé à ses partenaires de dimérisation. HER2 forme préférentiellement des hétérodimères avec les récepteurs EGFR et HER3. La signalisation est induite par la liaison des ligands à ces deux partenaires. Les principaux ligands de l'EGFR sont le facteur de croissance épidermique EGF, le facteur de croissance transformant- α ou TGF- α , le facteur de croissance de type EGF fixant l'héparine ou HB-EGF, l'amphiréguline et l'épiréguline (Singh *et al.*, 2016). Quant à HER3, il possède comme ligand principal

l'héréguline ou neuréguline (**Kawakami et Yonesaka, 2016**). La dimérisation des récepteurs entraîne l'activation du site catalytique kinase qui déclenche la phosphorylation des résidus tyrosine au sein du domaine cytoplasmique (**Maruyama, 2014**). C'est une transphosphorylation, chaque récepteur pourra phosphoryler son partenaire de dimérisation. La proximité engendrée par la dimérisation des récepteurs suffit à déclencher la phosphorylation des tyrosines et ne nécessite aucun changement conformationnel. Les résidus de tyrosine phosphorylés permettent ensuite le recrutement de molécules de signalisation intracellulaire entraînant l'activation de différentes voies de signalisation (Figure 5) (**Broutin et Ducruix, 2000**). En effet, la phosphorylation des résidus tyrosines du domaine kinase génère des sites de fixation pour les protéines de signalisation pouvant reconnaître des séquences contenant des phosphotyrosines. Une cascade de signalisation est ensuite activée dans le cytoplasme des cellules. La transduction du signal se poursuit ensuite dans le noyau, où la transcription de gènes cibles est régulée. Ainsi, la surexpression de HER2 dans les cancers dérégule les voies de signalisation et favorise les processus de cancérisation.

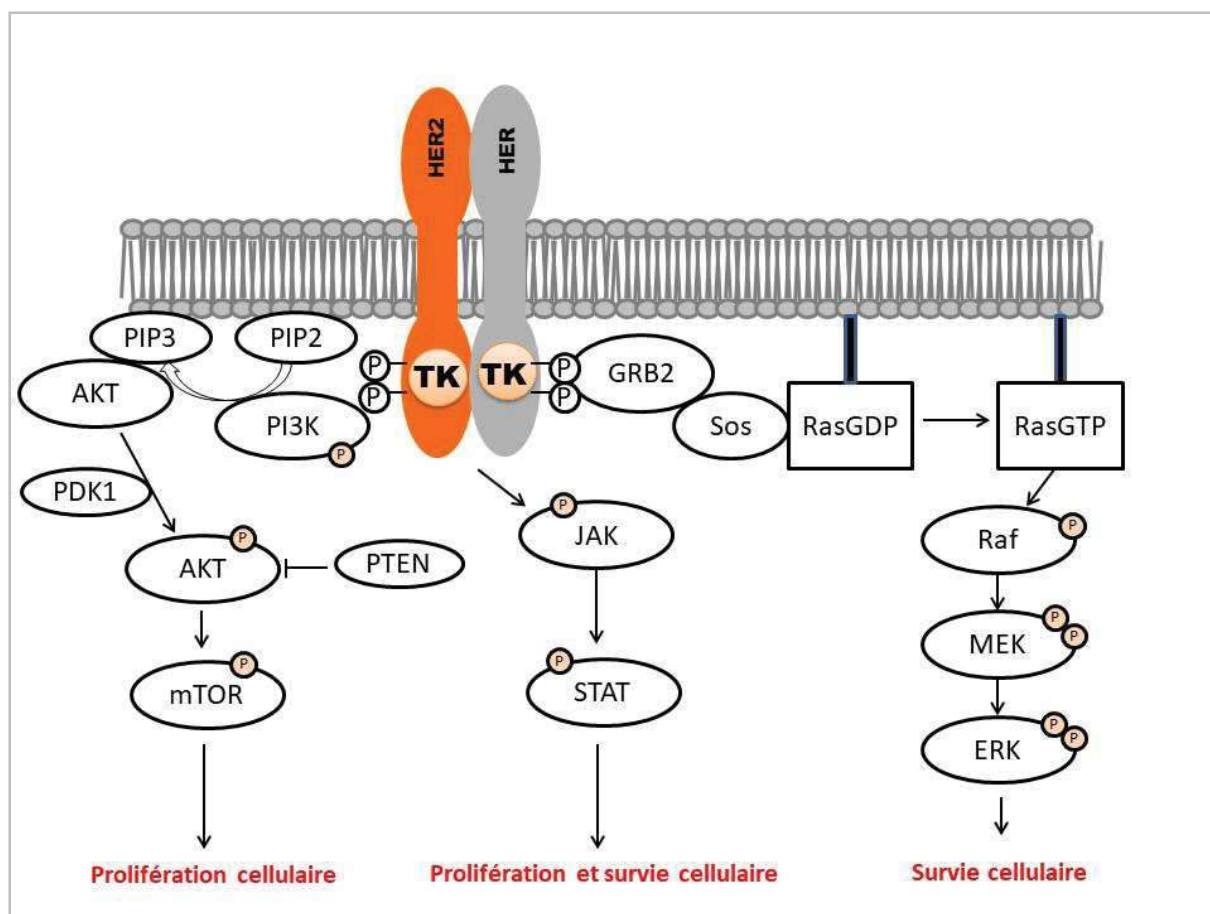


Figure 5. Récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase (EGFR/HER2) et voies de signalisation sous-jacentes favorisant la croissance tumorale : L'activation des récepteurs de la famille de l'EGFR entraîne l'activation de la voie JAK/STAT et de la voie PI3K/AKT/mTOR. Ras, une GTPase monomérique active lorsqu'elle est liée au GTP, est également activée. Le récepteur membranaire interagit avec Sos par l'intermédiaire de GRB2. Sos permet l'échange de GDP en GTP. L'activation de Ras va activer la voie Ras/Raf/MAPK. Ces voies de signalisation vont favoriser la transcription de gènes cibles favorisant la survie cellulaire, la prolifération cellulaire, l'invasion et l'angiogenèse (Voilquin, 2020).

2.7.5. HER2 et cancer

HER2 est un proto-oncogène, c'est-à-dire un régulateur positif de la prolifération cellulaire qui est présent normalement dans le génome mais qui suite à une altération, devient un oncogène. Un oncogène est un gène dont l'expression permet la survenue de cancers. Un proto-oncogène peut être activé en oncogène par différents processus génétiques :

- Une mutation,
- Une augmentation de la quantité de protéine due à une dérégulation transcriptionnelle, une duplication/amplification du gène ou une augmentation de la stabilité de l'ARNm,
- Une translocation chromosomale.

Dans le cas d'HER2, le proto-oncogène est principalement transformé en oncogène par amplification et surexpression (**Voilquin, 2020**).

2.7.5.1. Surexpression de HER2

La surexpression d'un gène est définie comme l'augmentation de la quantité d'ARNm transcrite alors que l'amplification est l'augmentation du nombre de copies d'ADN du gène. Pour HER2, la surexpression peut provenir soit d'une amplification du nombre de copies du gène soit d'une dérégulation transcriptionnelle. HER2 est amplifié et surexprimé dans 15 à 20 % des cancers du sein représentant un sous-type moléculaire de la maladie (cancer du sein HER2+). Il y a une corrélation entre le nombre de copies du gène HER2 et sa surexpression (**Venter *et al.*, 1987**). Les cancers du sein peuvent avoir jusqu'à 25 à 50 copies du gène HER2 et jusqu'à 40 à 100 fois plus de protéine HER2 exprimée, entraînant jusqu'à 2 millions de récepteurs exprimés à la surface des cellules tumorales (**Kallioniemi *et al.*, 1992; Venter *et al.*, 1987**). Les mécanismes d'amplification de HER2 ne sont pas clairs mais seraient liés à des défauts de réplication de l'ADN (**Matsui *et al.*, 2013**). HER2 n'est pas uniquement amplifié et surexprimé dans le cancer du sein, il l'est également dans d'autres types de cancers : cancer du poumon, de l'estomac, de l'œsophage, des ovaires, de l'endomètre et de la prostate (**Martin *et al.*, 2014**). La surexpression de HER2 dans des cellules épithéliales mammaires induit une augmentation de la prolifération cellulaire, des effets anti-apoptotiques et favorise la croissance des cellules dans des modèles 3D (**Moasser, 2007**). De plus, l'utilisation de souris transgéniques exprimant HER2 activé dans le tissu mammaire entraîne la formation d'adénocarcinomes et le développement de métastases attestant le pouvoir transformant de l'oncogène HER2 (**Fantozzi *et Christofori*, 2006**). La surexpression de HER2 est détectée par immunohistochimie sur des coupes de tumeur à l'aide d'un anticorps spécifique de la protéine. En fonction de l'intensité du marquage membranaire de HER2, l'anatomopathologiste donne un score de 0 à 3+. Un score de 0 ou 1+ signifie que HER2 n'est pas surexprimée. Un score de 3+ signifie que la patiente présente une surexpression de HER2 et vraisemblablement une amplification et qu'elle est éligible à un traitement par thérapie ciblée. En cas de score intermédiaire 2+, il y aura indication de traitement ciblé si le gène est

amplifié. La conséquence de la surexpression de HER2 est une augmentation de l'activité du récepteur et des voies de signalisation intracellulaire. En effet, la surexpression de HER2 induit une densité élevée de récepteurs à la surface cellulaire entraînant une augmentation de sa dimérisation (**Chung *et al.*, 2016**). La surexpression de HER2 va donc favoriser la prolifération et la survie cellulaire, l'invasion et l'angiogenèse (**Voilquin, 2020**).

2.7.5.2. Mutations de HER2

Des mutations somatiques du gène HER2 ont également été détectées dans différents types de cancers chez l'Homme. Les données précliniques suggèrent que ces mutations activatrices d'HER2 conduisent au maintien du phénotype cancéreux de manière similaire à l'amplification du gène HER2 (**Bose *et al.*, 2013**). De plus, les mutations du gène HER2 peuvent également conférer une sensibilité aux thérapies ciblées anti-HER2. La majorité des cancers présentant une mutation d'HER2 ne sont pas associés à une amplification simultanée du gène et représentent donc un sous-groupe de cancers dépendant d'HER2 qui ne sont pas identifiés par les techniques classiques d'immunohistochimie et de FISH (**Connell *et Doherty*, 2017**). Ces mutations peuvent être des mutations ponctuelles par substitution de nucléotide ou des délétions.

2.7.5.3. Rôle de HER2 dans la progression métastatique

Les localisations métastatiques préférentielles du cancer du sein sont les os, les poumons, le cerveau et le foie. La surexpression de HER2 est associée à un potentiel métastatique élevé en favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) et la perte de polarité et d'adhésion cellulaire (**Slamon *et Clark*, 1988**). La surexpression de HER2 augmente les capacités des cellules cancéreuses mammaires à métastaser dans le cerveau (**Tonyali *et al.*, 2016**). Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ont environ deux fois plus de risque de développer des tumeurs cérébrales secondaires. L'incidence de métastases cérébrales est estimée à 33 % dans les formes HER2 positives avec une médiane de survie de 18 mois (**Lin *et al.*, 2009**; **Sperduto *et al.*, 2013**).

La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) induite par HER2 est médiée par le TGF β (Transforming Growth Factor β) (**Gupta *et Srivastava*, 2014**). L'EMT est un processus qui permet à des cellules épithéliales d'acquérir des propriétés morphologiques et fonctionnelles de cellules mésenchymateuses (**Kalluri *et Weinberg*, 2009**). L'EMT est impliquée dans le processus de progression tumorale. La surexpression de HER2 conduit à la production de

TGF β et à l'activation de la signalisation TGF β /SMAD impliquée dans l'angiogenèse et le déclenchement de l'EMT. L'activation de SNAIL, SLUG et ZEB-1, les répresseurs transcriptionnels de l'E-cadhérine et l'augmentation des caractéristiques mésenchymateuses ont été observés dans des cellules surexprimant HER2 (**Gupta et Srivastava, 2014**).

2.8. Traitement

Le traitement du cancer du sein repose sur une approche multidisciplinaire intégrant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Ces modalités thérapeutiques peuvent être administrées seules ou de manière combinée, selon les besoins. Le choix du protocole dépend de plusieurs critères déterminants, tels que le type histologique de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire, l'expression des récepteurs hormonaux, la présence de métastases, ainsi que l'âge et l'état général de la patiente (**Petiot et Hérisson, 2002**).

2.8.1. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical du cancer du sein comprend deux approches principales : la chirurgie conservatrice et la chirurgie non conservatrice. La chirurgie conservatrice, telle que la tumorectomie ou la quadrantectomie, vise à retirer la tumeur avec une marge de tissu sain tout en préservant la majeure partie du sein. Des clips radio-opaques sont souvent placés pour guider la radiothérapie postopératoire. En revanche, la chirurgie non conservatrice consiste en une mastectomie totale, impliquant l'ablation complète du sein, y compris l'aréole et le mamelon. La patiente est informée des options de reconstruction mammaire, mais celle-ci n'est pas recommandée immédiatement si une radiothérapie ou une chimiothérapie postopératoire est prévue (**Daly-Schweitzer, 2008 ; (Badwe et al., 2013)**).

2.8.2. Radiothérapie

La radiothérapie constitue un traitement locorégional standard du cancer du sein, également employé dans la prise en charge des métastases osseuses ou cérébrales. Son effet repose sur la génération de radicaux libres provoquant des lésions de l'ADN, entraînant la mort cellulaire. Elle est administrée en séances quotidiennes, à raison de quatre à cinq par semaine, sur une durée totale de six à sept semaines (**Laueriere, 2006**).

2.8.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments cytotoxiques visant à inhiber la division cellulaire ou à bloquer le cycle de croissance des cellules tumorales. Elle peut être administrée par voie orale ou intraveineuse, et doit être initiée idéalement entre deux et six semaines après la chirurgie, un délai supérieur à huit semaines étant associé à une efficacité réduite. La chimiothérapie peut être adjuvante, prescrite après la chirurgie en présence de facteurs pronostiques défavorables tels qu'une atteinte ganglionnaire axillaire, une tumeur ≥ 2 cm, un grade histologique élevé, l'absence de récepteurs hormonaux ou un âge au diagnostic inférieur à 35 ans. Elle peut également être néo-adjuvante, indiquée avant la chirurgie pour réduire le volume tumoral dans les formes localement avancées ou inflammatoires, facilitant ainsi une chirurgie conservatrice. Les protocoles sont adaptés à l'âge physiologique de la patiente. Les effets indésirables varient selon les agents utilisés, incluant fatigue, prise de poids, troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), troubles digestifs, mucites, atteintes des ongles, perturbations hormonales, aménorrhée et infertilité potentielles (Arnaud *et al.*, 2013).

2.8.4. Thérapies ciblées anti-HER2

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, les thérapies ciblées anti-HER2 complètent les approches conventionnelles telles que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Ces traitements visent spécifiquement le récepteur HER2, permettant de cibler sélectivement les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines, ce qui limite les effets secondaires par rapport à la chimiothérapie. Le développement de ces thérapies repose sur le concept de dépendance à un oncogène, selon lequel certaines tumeurs dépendent d'un gène particulier pour maintenir leur phénotype malin (Weinstein, 2002). L'efficacité du trastuzumab, un anticorps monoclonal dirigé contre HER2, illustre ce principe en démontrant que certaines tumeurs mammaires HER2+ requièrent l'expression de cette protéine pour leur survie. Deux principales classes de thérapies ciblées sont utilisées : les anticorps monoclonaux, tels que le trastuzumab et le pertuzumab, et les inhibiteurs de tyrosine kinase, comme le lapatinib et le nératinib (Voilquin, 2020).

2.8.4.1. Anticorps monoclonaux

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé ciblant spécifiquement le domaine extracellulaire du récepteur HER2, fréquemment surexprimé dans certains cancers

du sein. Son action antitumorale repose à la fois sur l'inhibition des voies de signalisation intracellulaires, notamment PI3K et MAPK, et sur l'activation d'une réponse immunitaire via la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Il empêche également le clivage protéolytique de HER2, réduisant ainsi son activation constitutive. Il est indiqué dans les cancers du sein HER2+ localisés ou métastatiques, améliorant significativement la survie des patientes, comme l'a démontré l'étude HERA. Toutefois, des effets secondaires cardiaques peuvent survenir, en lien avec le rôle de HER2 dans la survie des cardiomyocytes, justifiant un suivi cardiologique régulier. Une forme conjuguée, le T-DM1 (trastuzumab emtansine), associe le trastuzumab à un agent cytotoxique, l'emtansine, renforçant son efficacité par un effet ciblé intracellulaire (Voilquin, 2020).

2.8.4.2. Pertuzumab

Le pertuzumab (Perjeta®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le domaine II de HER2, empêchant sa dimérisation avec d'autres membres de la famille des récepteurs EGFR, en particulier HER3 (Lavaud et Andre, 2014). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2013, et est utilisé en association avec le trastuzumab et le docétaxel dans le traitement des cancers du sein HER2+ métastatiques (Fleeman et al., 2015). L'efficacité de cette trithérapie a été démontrée par une étude ayant montré une augmentation du taux de réponse pathologique complète (pCR) de 29 % à 45 % lorsque le pertuzumab est ajouté au trastuzumab et au docétaxel (Gianni et al., 2012).

2.8.4.3. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

2.8.4.3.1. Lapatinib

Le lapatinib (Tyverb®) est une petite molécule inhibitrice réversible de l'activité tyrosine kinase des récepteurs HER2 et EGFR. Il agit comme un compétiteur de l'ATP, bloquant ainsi la phosphorylation intracellulaire de protéines clés des voies de signalisation telles que Raf, ERK et Akt. Contrairement au trastuzumab qui cible le domaine extracellulaire de HER2, le lapatinib agit sur le domaine catalytique intracellulaire. Il pourrait aussi renforcer la cytotoxicité médiée par le trastuzumab en favorisant l'accumulation de HER2 à la surface cellulaire (Voilquin, 2020).

2.8.4.3.2. Le nératinib

Le nératinib (Nerlynx®) est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase des récepteurs HER2 et EGFR. En se liant de façon covalente au site de fixation de l'ATP, il empêche durablement la phosphorylation des récepteurs. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne en 2018 pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+. Une étude clinique a montré que, chez des patientes traitées par chimiothérapie et trastuzumab, l'ajout du nératinib réduisait significativement le risque de rechute (**Voilquin, 2020**).

Chapitre II

Matériel et méthodes

1. Matériel et méthodes

Notre travail a été réalisé au niveau de l'établissement hospitalier Dr Benzerdjeb d'Ain Témouchent, au sein du service d'oncologie médicale, durant une période d'un mois, du 16 mars 2025 au 16 avril 2025. Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur 50 dossiers médicaux de patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif, diagnostiquées entre 2022 et 2024. Les dossiers ont été sélectionnés selon un critère d'inclusion strict, à savoir : la confirmation immunohistochimique de la surexpression de HER2.

2. Recueil des données

Nous avons extrait les dossiers médicaux de toutes les patientes hospitalisées pour un cancer du sein, puis sélectionné ceux des femmes ayant été diagnostiquées d'un cancer du sein de type HER2-positif. Les données ont été recueillies à l'aide de fiches d'exploitation détaillées et complètes. Ces fiches contiennent des informations concernant :

2.1. Etude épidémiologique

Telles que le nom, le prénom, l'âge, la date d'hospitalisation, la profession, le niveau d'étude, l'état civil, l'âge de la 1ère grossesse, le nombre de grossesses à terme, le nombre de fausses couches, l'allaitement, la contraception et le mode de son administration, la présence de pathologie mammaire bénigne, les antécédents familiaux, la date de l'apparition des premiers symptômes, la date de la premier consultation et la symptomatologie révélatrice.

2.2. Examen clinique

Telles que le sein touché, la localisation de la tumeur au niveau du sein, la taille tumorale et la classification cTNM.

2.3. Examen paraclinique

Telles que l'examen histopathologique préopératoire, le type histologique et le grade SBR.

3. Étude histopathologique

Après la chirurgie, les tumeurs et/ou les ganglions lymphatiques retirés sont envoyés au service d'anatomopathologie pour analyse. Le laboratoire d'anatomie pathologique joue un rôle crucial en posant ou confirmant des diagnostics par le biais d'examen macroscopiques,

microscopiques et moléculaires de biopsies ou d'échantillons de tissus prélevés lors des interventions chirurgicales.

L'examen macroscopique d'une pièce chirurgicale inclut une description détaillée de la pièce opératoire et des lésions, ainsi qu'un échantillonnage exhaustif des zones tumorales et des tissus adjacents (**Mansuet-Lupo et al., 2019**). L'anatomopathologiste débute par un examen à l'œil nu, connu sous le terme d'examen macroscopique, en utilisant de l'encre indélébile pour marquer l'échantillon. Cela permet d'estimer la taille de la tumeur et la marge d'exérèse, c'est-à-dire la distance entre la tumeur et les limites de l'exérèse effectuée lors de la chirurgie (**Bourgeois, 2021**). L'examen microscopique est essentiel pour diagnostiquer de nombreuses maladies et comprend des méthodes modernes telles que l'immunohistologie et la biologie moléculaire (**Mediscope, 2023**). Les prélèvements destinés à l'analyse microscopique sont placés dans des cassettes et fixés dans du formaldéhyde à 10%, ce qui préserve la morphologie des structures tissulaires et cellulaires. Les échantillons sont ensuite déshydratés dans une série de bains d'alcool de concentration croissante, clarifiés dans des bains de xylène, puis inclus dans de la paraffine fondue. La mise en bloc des prélèvements s'effectue avec la paraffine, et les coupes histologiques, d'une épaisseur de 4 à 5 μm , sont réalisées à l'aide d'un microtome. Ces coupes permettent d'obtenir une seule couche de cellules, étalées sur des lames en verre. Elles sont colorées à l'hématoxyline-éosine à l'aide d'un automate. Après déparaffinage et réhydratation, les coupes sont exposées à divers produits chimiques pour différencier les composants cellulaires (noyaux et cytoplasmes) par des colorations spécifiques. Enfin, les coupes histologiques sont protégées par des lamelles fixées avec une colle biologique appelée Eukitt. Les lames sont alors examinées au microscope et interprétées par un médecin anatomopathologiste. HER2, également connu sous le nom d'ErbB2, est un gène qui signifie "humanepidermalgrowth factor receptor 2" (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain). HER2 joue un rôle crucial en contrôlant une protéine située à la surface des cellules, aidant ainsi à leur croissance. Cependant, une mutation du gène HER2 peut favoriser la croissance tumorale (**SCC a, 2023**). Le statut HER2 est évalué par deux méthodes : l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH). L'IHC consiste à colorer la protéine surexprimée à la surface des cellules afin d'évaluer le niveau d'expression du récepteur HER2. En cas de résultats peu concluants de l'IHC, la méthode FISH peut être utilisée pour obtenir une confirmation plus précise, et vice versa. Les résultats de l'IHC sont interprétés selon les critères présentés dans le tableau 3.

Tableau V. Interprétation des résultats de l'évaluation du statut HER2 (SCC a, 2023).

Échelle	Signification
0 ou 1+	Le taux de HER2 est normal. La tumeur est HER2 négative.
2+	La HER2 est légèrement surexprimée. Il faut faire une FISH pour confirmer le statut HER2.
3+	Le taux de HER2 est plus élevé que la normale. La tumeur est HER2 positive.

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones féminines qui peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, y compris celles du cancer du sein. Les récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR) se trouvent à la surface ou à l'intérieur (dans le noyau ou d'autres composants) des cellules normales du sein ainsi que dans certaines cellules cancéreuses du sein (SCC b, 2023). Le statut des récepteurs hormonaux est déterminé lors du diagnostic initial du cancer du sein ou lors d'une récurrence post-traitement. Souvent, le statut des récepteurs hormonaux est évalué simultanément avec le statut HER2. Les tests d'immunohistochimie permettent de quantifier le nombre de récepteurs hormonaux présents dans les cellules cancéreuses du sein. Les résultats de ces tests se basent sur la présence et la quantité des récepteurs de chaque type. Les résultats peuvent être positifs ou négatifs. Il est possible de trouver des récepteurs positifs (+) et négatifs (-) au sein d'une même tumeur (SCC b, 2023).

4. Préparation du protocole chimiothérapeutique

Au cours de notre stage nous avons participé à la préparation des protocoles de chimiothérapie, sous la supervision de l'équipe soignante spécialisée. Le protocole de traitement est prescrit par le médecin oncologue responsable, et il contient toutes les informations nécessaires à la préparation, notamment :

- Le nom du médicament,
- La posologie exacte,
- La voie d'administration,
- Ainsi que les caractéristiques morphométriques du patient (poids, taille, surface corporelle).

Ces données nous permettent de calculer avec précision la dose à administrer, notamment pour des molécules ciblées telles que le trastuzumab, utilisé dans le traitement des cancers du sein HER2-positifs. Après vérification du protocole, nous procédons à la reconstitution du médicament en respectant les règles strictes d'asepsie. La préparation est réalisée dans la hotte spéciale de chimiothérapie, un espace contrôlé et sécurisé pour garantir un environnement stérile. Le médicament est dilué soit dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, soit dans une solution de glucose à 5 %, selon les exigences du protocole et la stabilité du produit. La préparation est réalisée à l'aide de seringues stériles, puis le mélange est transféré dans un flacon ou une poche de perfusion. Certains médicaments, sensibles à la lumière comme le trastuzumab, nécessitent une protection particulière. Le flacon est protégé par un film opaque, ce qui permet d'éviter toute altération du principe actif. Enfin, la solution est administrée au patient par voie intraveineuse, selon un débit et une durée bien déterminés Préparation du Trastuzumab (Herceptin).

4.1. Reconstitution

- Flacon de 150 mg : Reconstituer avec 7,4 ml d'eau stérile pour préparations injectables (EPI) afin d'obtenir une solution de concentration 21 mg/ml.
- Flacon de 440 mg : Reconstituer avec 20 ml d'EPI, pour une concentration finale également de 21 mg/ml.
- Injecter doucement l'eau stérile contre la paroi du flacon afin de limiter la formation de mousse.
- Faire tourner délicatement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas agiter.

4.2. Dilution

- Prélever le volume requis de solution reconstituée et le diluer dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % dans une poche de perfusion.
- Ne jamais diluer dans du glucose à 5 %, car cela peut altérer la stabilité du trastuzumab.
- La solution diluée est utilisée dans les 24 heures si elle est conservée entre 2°C et 8°C.

4.3. Protection contre la lumière

Le trastuzumab est photosensible. Il est donc recommandé de recouvrir le flacon ou la poche de perfusion par un film opaque pour éviter toute dégradation par la lumière.

4.4. Administration

-Le trastuzumab est administré par perfusion intraveineuse lente, sous surveillance médicale.

-Dose initiale : 8 mg/kg administrée en 90 minutes.

-Doses d'entretien : 6 mg/kg toutes les 3 semaines, administrées en 30 à 90 minutes, selon la tolérance.

-Une surveillance rapprochée du patient est nécessaire pendant et après la perfusion pour détecter d'éventuelles réactions d'hypersensibilité.

Chapitre III

Résultats et discussions

1. Description de la population étudiée

1.1. Âge

La figure 6 représente la répartition des patientes atteintes de cancer du sein par tranche d'âge, avec des extrêmes allant de 20 à 80 ans. Il a été observé que la majorité des cas de cancer du sein se concentrent entre 45 et 60 ans, avec un pic marqué dans la tranche de 45-50 ans, représentant plus de 20% des cas. Un second pic notable est enregistré dans la tranche 55-60 ans, avoisinant les 18%. Nous avons remarqué également une diminution progressive de la fréquence des cas au-delà de 60 ans. Les tranches d'âge inférieures à 40 ans présentent un nombre de cas relativement faible, ainsi qu'une décroissance progressive au-delà de 65 ans. Ces résultats montrent que l'âge moyen des patientes se situe autour de la cinquantaine, ce qui est en accord avec les données de la littérature, notamment l'étude de (**Malej et al. (1999)**) en Tunisie, et celle de (**SM et al. (2013)**), qui ont également rapporté que la tranche d'âge de 40 à 49 ans concentre la majorité des cas de cancer du sein.

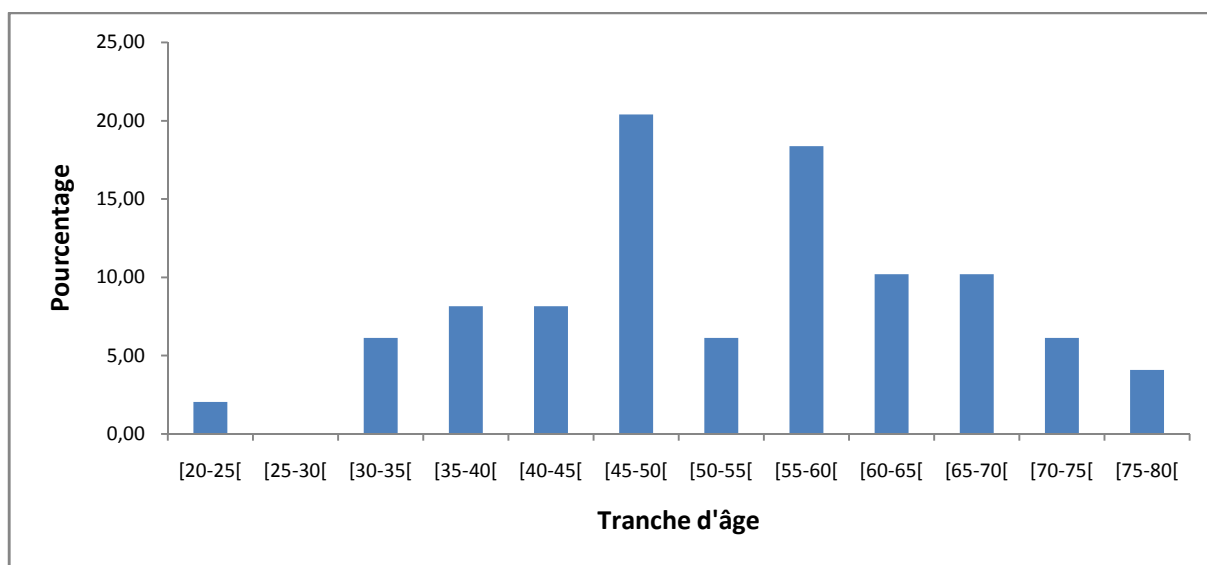


Figure 6. Répartition des cas par tranche d'âge.

Les résultats de notre étude ont montré que la majorité des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ sont âgées de 45 à 60 ans, ce qui correspond à la période de périménopause. Cette concentration pourrait être liée aux modifications hormonales et aux altérations moléculaires favorisant la surexpression du récepteur HER2 (**Slamon et al., 1987**). La diminution des cas après 65 ans pourrait s'expliquer par une moindre agressivité des tumeurs HER2+ chez les femmes âgées ou par un dépistage réduit dans cette tranche d'âge (**Wolff et al., 2013**). La faible fréquence chez les jeunes femmes (<40 ans) suggère que, bien que rare,

le cancer du sein HER2+ à cet âge est souvent associé à une biologie tumorale plus agressive nécessitant une prise en charge thérapeutique intensive (**Gonzalez-Angulo *et al.*, 2011**).

1.2. Année de l'hospitalisation

Nous avons étudié la répartition des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ selon l'année d'hospitalisation sur une période de trois ans de 2022 à 2024. À travers le graphique présenté (figure 7), nous constatons que le nombre maximal d'hospitalisations a été enregistré en 2024 avec 60% des cas. L'année 2023 suit avec 30% des hospitalisations, tandis que les années 2022 enregistre une fréquence nettement plus faible avec 2%. Ces résultats traduisent une augmentation marquée du nombre de cas en 2023 et un pic important en 2024.

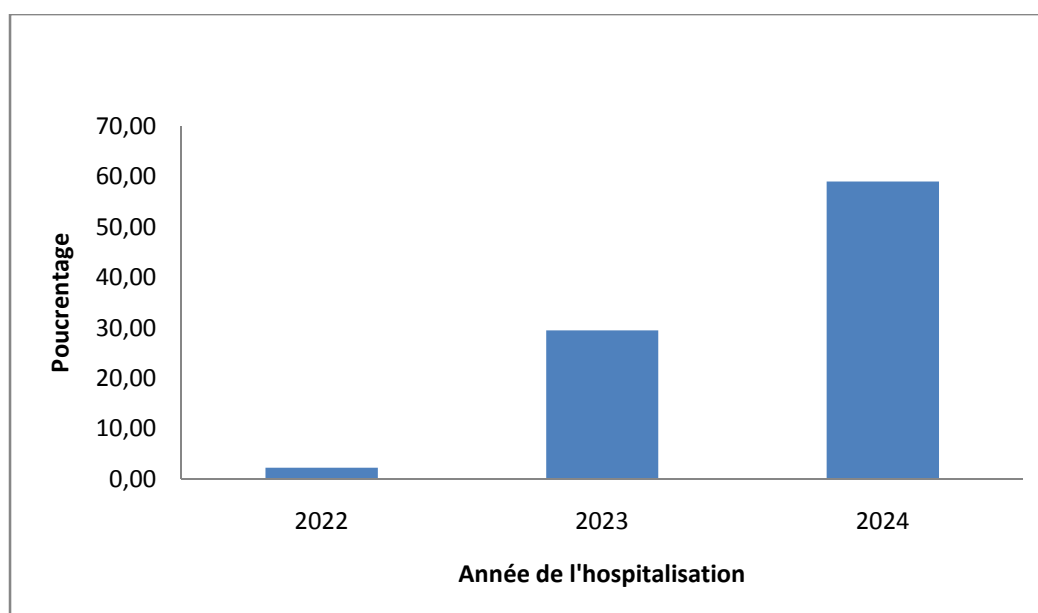


Figure 7. Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation.

L'augmentation du nombre de patientes hospitalisées pour cancer du sein HER2+ en 2023 et surtout en 2024 pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs : amélioration des stratégies de dépistage, meilleure sensibilisation des populations, ou encore mise en place de programmes ciblés de diagnostic et de prise en charge. Le pic observé en 2024 pourrait également être lié à des facteurs environnementaux, génétiques ou à des modifications dans les pratiques médicales ayant conduit à un diagnostic plus précoce ou à une meilleure accessibilité aux soins spécialisés (**Swain *et al.*, 2015**).

1.3. Activité professionnelle

D'après les résultats (figure 8), nous avons constaté que 59,09% des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ ont exercé une activité professionnelle, contre 40,91% qui étaient sans emploi. Cette prédominance des femmes exerçant une activité professionnelle, notamment dans la fonction publique, pourrait refléter un meilleur accès aux soins de santé, y compris les programmes de dépistage du cancer. Par rapport à l'étude de **(Keita (2018))**, où la majorité des patientes étaient sans activité professionnelle (52,04%), nos résultats diffèrent en mettant en évidence une population majoritairement active.

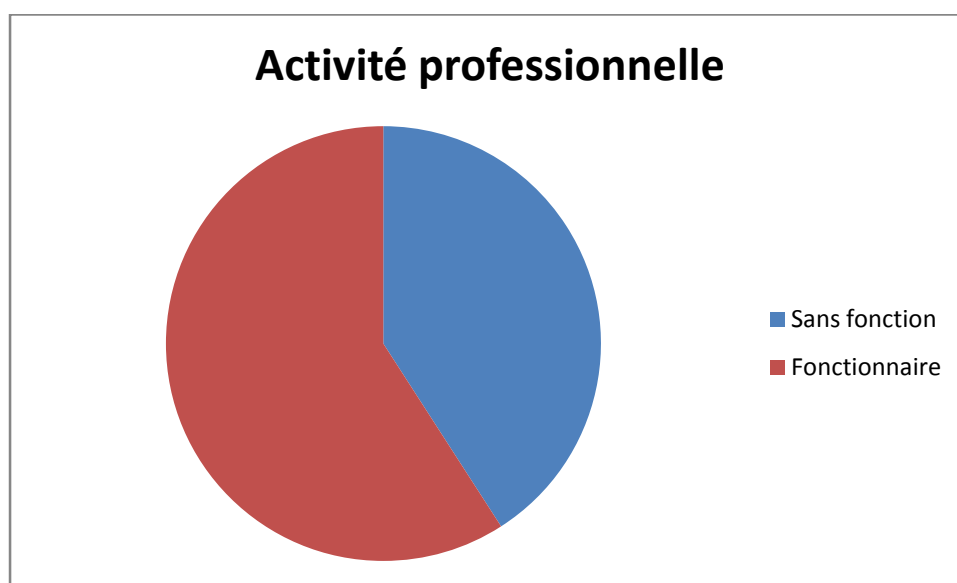


Figure 8. Répartition des cas de cancer du sein selon l'activité professionnelle.

La proportion plus élevée de patientes fonctionnaires parmi les cas de cancer du sein HER2+ pourrait être liée à un meilleur accès au système de santé grâce à la couverture sociale et à des consultations médicales plus régulières. En effet, plusieurs travaux ont montré que les femmes ayant une activité professionnelle stable, en particulier dans le secteur public, bénéficient d'un dépistage plus fréquent et d'une détection plus précoce du cancer **(Lofters et al., 2014)**. Cependant, malgré l'accès facilité aux soins, l'agressivité particulière du cancer du sein HER2+ exige une prise en charge rapide et adaptée pour éviter une évolution défavorable. La représentation importante de femmes sans fonction (40,91%) souligne néanmoins qu'un effort de sensibilisation doit continuer à être fourni, surtout pour les catégories économiquement plus vulnérables.

1.4. État matrimonial

Les résultats ont montré que 90 % des patientes atteintes de cancer du sein étaient mariées, tandis que les célibataires et les veuves représentaient chacune près de 5 % des cas (figure 9). Cette prédominance du statut marital peut s'expliquer par des facteurs socioculturels et démographiques, notamment dans les sociétés où le mariage est fréquent et précoce. Bien que le statut matrimonial ne constitue pas un facteur de risque direct du cancer du sein, plusieurs études ont mis en évidence son influence sur le comportement face à la maladie.



Figure 9. Répartition des patientes selon l'état matrimonial.

En effet, selon (Aizer *et al.* (2013), les personnes mariées présentent souvent de meilleurs taux de survie, en raison d'un diagnostic plus précoce, d'un suivi médical plus rigoureux et d'un soutien émotionnel accru. Ainsi, le mariage pourrait jouer un rôle indirect mais significatif dans la prise en charge et la qualité de vie des patientes après le diagnostic.

1.5. Âge de la première grossesse

Nos résultats indiquent que les tranches d'âge les plus représentées pour une première grossesse chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+ sont [15–20[ans et [20–25[ans, chacune avec une fréquence de 20 %. Elles sont suivies par les groupes [30–35[, [35–40[et [45–50[, qui présentent des taux proches de 13 %. La tranche d'âge [40–45[est la moins fréquente (6 %), tandis que dans 8 % des cas, l'âge de la première grossesse n'a pas été renseigné (figure 10).

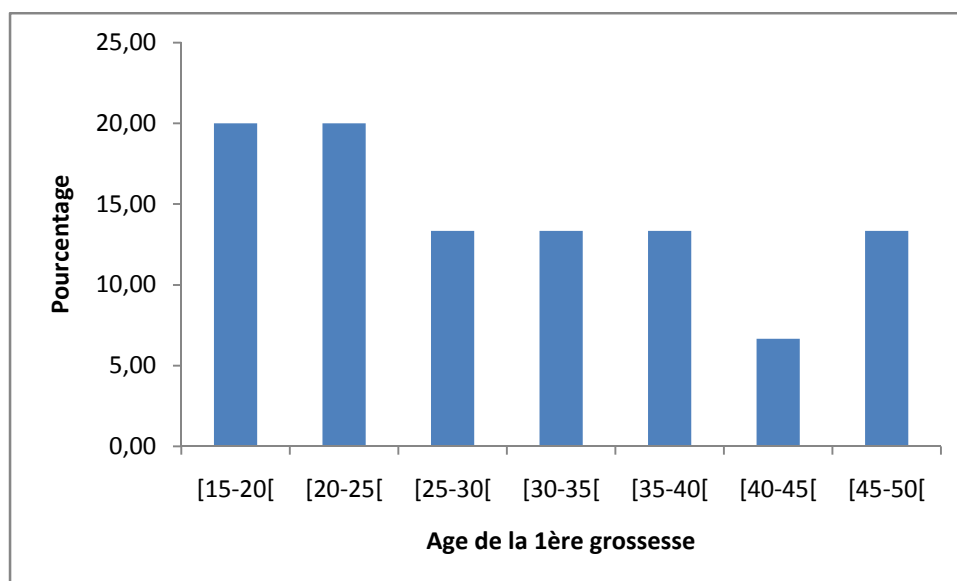


Figure 10. Répartition des patientes selon l'âge de la 1ère grossesse.

Traditionnellement, une première grossesse précoce est considérée comme un facteur protecteur contre le cancer du sein. Toutefois, dans notre série centrée sur les patientes HER2+, cette relation semble moins évidente. La fréquence importante de ce sous-type chez des femmes ayant eu une grossesse précoce suggère l'implication possible d'autres facteurs (génétiques, environnementaux ou biologiques) dans la genèse du cancer HER2+. Ce constat rejoint certaines études qui remettent en question le caractère universellement protecteur de la grossesse précoce, notamment dans les sous-types agressifs comme le HER2+.

1.6. Nombre de grossesses

Les résultats ont montré que les patientes multipares (ayant eu entre 2 et 4 grossesses) représentaient la majorité, soit 50 % des cas, suivies des paucipares (1 seule grossesse) avec 35 %, tandis que les grandes multipares (5 grossesses ou plus) étaient les moins nombreuses, avec 15 % (figure 11). La multiparité est généralement reconnue comme un facteur protecteur vis-à-vis du cancer du sein, en particulier lorsque les grossesses surviennent précocement et sont suivies d'un allaitement. Cependant, cet effet protecteur peut être influencé par d'autres paramètres tels que l'âge à la première grossesse, la durée de l'allaitement ou les antécédents familiaux.

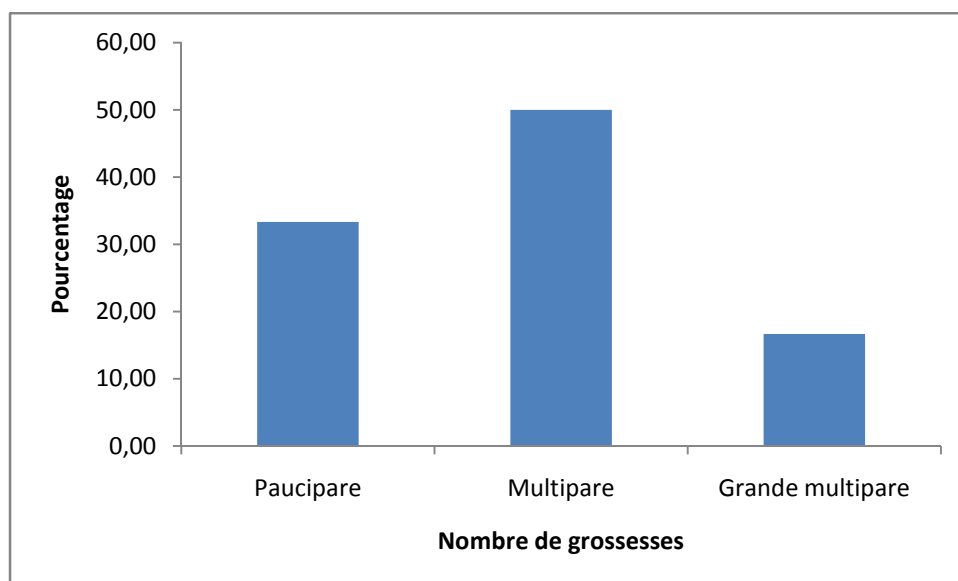


Figure 11. Répartition des patientes selon le nombre de grossesse.

Dans notre série, bien que la majorité des patientes soient multipares, l'apparition du cancer pourrait être liée à d'autres facteurs de risque concomitants. Cette hypothèse est appuyée par des études comme celle de **(MacMahon *et al.* (1970))**, qui soulignent que la parité tardive ou l'absence d'allaitement peut réduire les bénéfices protecteurs de la grossesse. Par ailleurs, la faible proportion de grandes multipares observée dans notre population pourrait refléter soit un effet protecteur renforcé, soit des caractéristiques sociodémographiques propres à l'échantillon étudié.

1.7. Pathologies mammaires bénignes

Les résultats nous ont permis de constater qu'environ 30 % des patientes de la série ont présenté un antécédent de pathologie mammaire bénigne avant le diagnostic de cancer du sein, tandis que 70 % n'en ont pas rapporté (figure 12). Cette répartition, illustrée par le graphique circulaire, suggère une possible implication de certaines lésions bénignes dans la survenue du cancer.

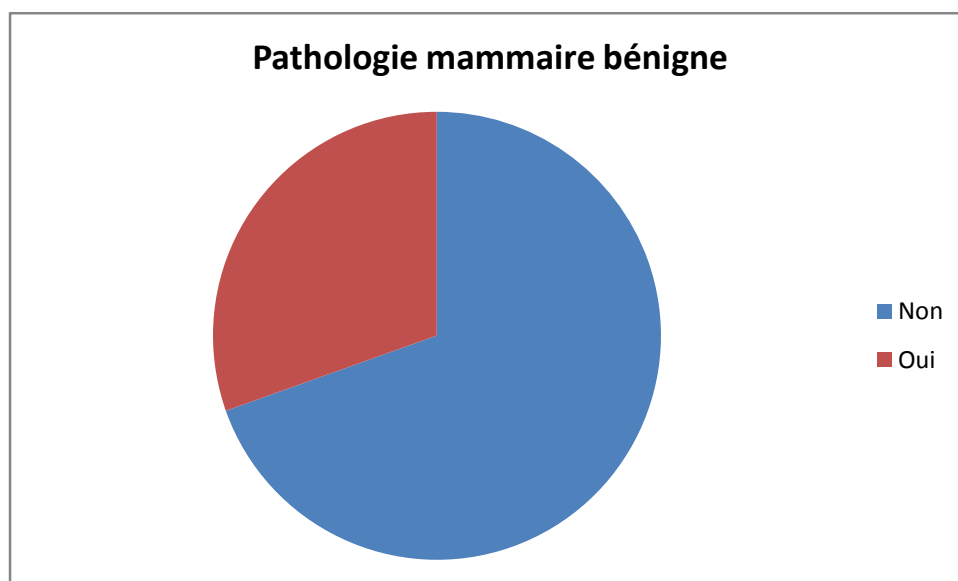


Figure 12. Répartition des patientes selon les pathologies mammaires bénignes.

Plusieurs études, notamment celle de **(Dupont et Page (1985))**, ont mis en évidence un lien entre certaines pathologies bénignes du sein, telles que l'hyperplasie atypique, et un risque accru de transformation maligne. Toutefois, il est important de distinguer les différents types de lésions : les lésions prolifératives sans atypies présentent un risque modéré, tandis que les lésions non prolifératives sont généralement considérées comme sans impact significatif. Le fait qu'une majorité de patientes n'ait présenté aucun antécédent met en lumière que le cancer du sein peut apparaître de novo, sans signe précurseur, soulignant ainsi l'importance du dépistage systématique, même en l'absence d'antécédents personnels.

1.8. Antécédents familiaux

Les résultats ont montré qu'environ 50 % des patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein rapportaient une atteinte chez la sœur, suivie de la mère dans 30 % des cas, et des cousines dans environ 20 % (figure 13). Ces données soulignent le rôle bien établi des antécédents familiaux comme facteur de risque, en particulier lorsqu'ils concernent une parente au premier degré. La forte représentation des sœurs parmi les cas pourrait refléter à la fois une proximité génétique et un environnement partagé.

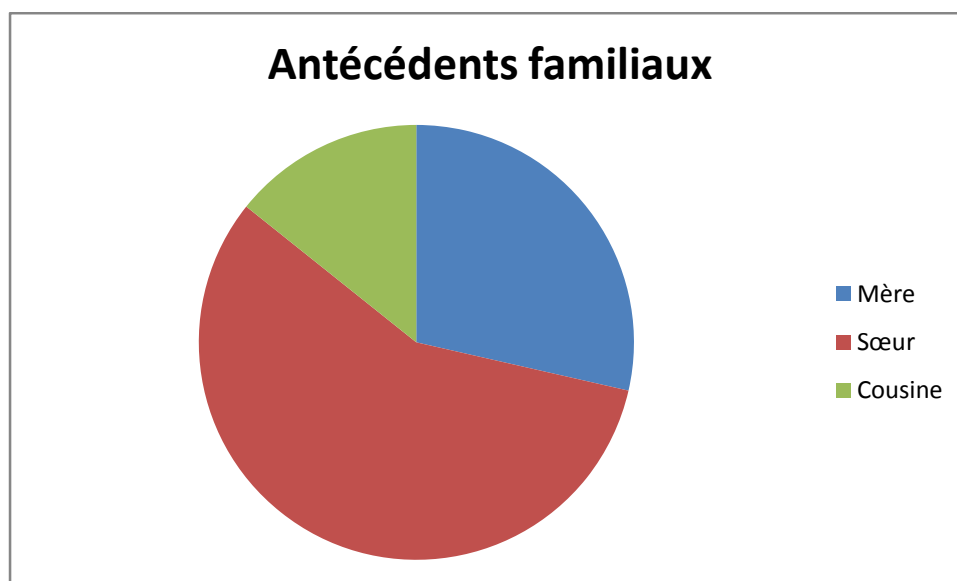


Figure 13. Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.

Ces observations sont en accord avec celles du Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001), qui indique que le risque augmente significativement en cas d'antécédent familial direct, notamment si le diagnostic a été posé avant la ménopause ou s'il existe plusieurs cas familiaux, ce qui peut évoquer une mutation héréditaire telle que BRCA1 ou BRCA2. L'identification de ces antécédents s'avère essentielle pour orienter les patientes vers un dépistage personnalisé, une surveillance renforcée, voire une consultation en oncogénétique.

2. Étude clinique

2.1. Sein touché

Le graphique ci-dessous (figure 14) illustre la répartition de la localisation tumorale (sein droit, gauche, ou bilatéral) selon le statut HER2. Chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+, le sein gauche est le plus touché (50 %), suivi par le sein droit (environ 38 %) et enfin les atteintes bilatérales (environ 12 %). Chez les patientes HER2-, nous avons observé également une prédominance de l'atteinte du sein gauche avec environ 60 %, suivie des atteintes bilatérales (25 %) puis du sein droit (15 %). Ces résultats montrent une prédominance constante de l'atteinte du sein gauche, quelle que soit l'expression du récepteur HER2, bien que le sein droit soit plus fréquemment atteint chez les patientes HER2+ que chez les HER2-.

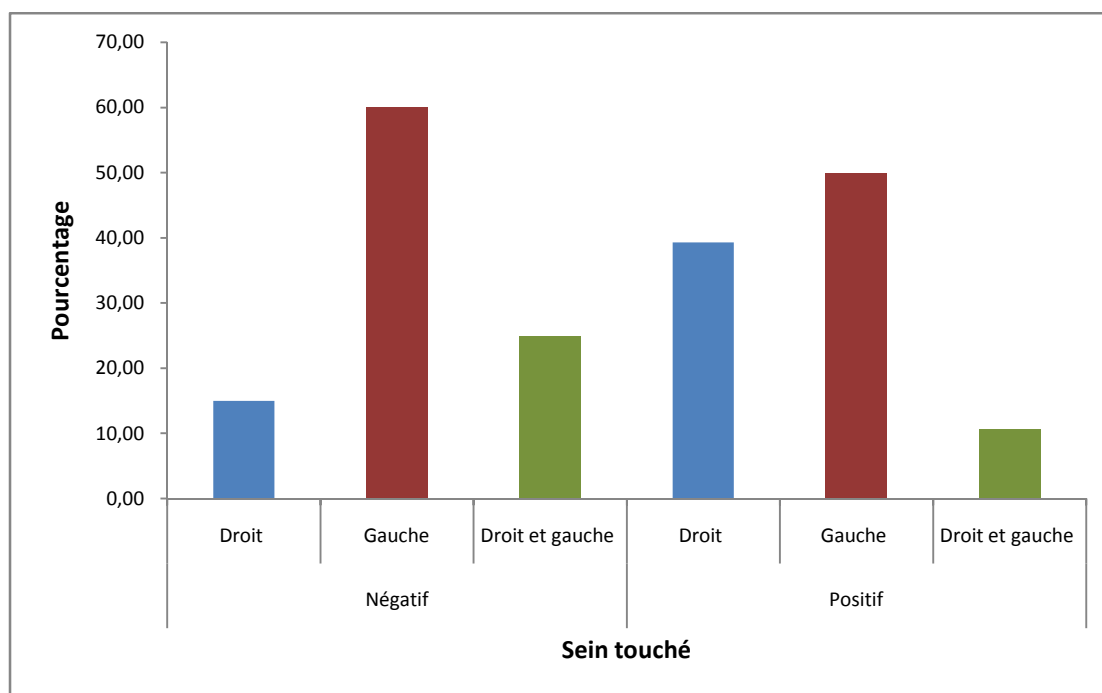


Figure 14. Répartition des patientes selon le sein touché.

La prédominance de l'atteinte du sein gauche observée dans cette série, notamment chez les patientes HER2+, est en accord avec plusieurs études antérieures. Cette asymétrie pourrait s'expliquer par des facteurs anatomiques, hormonodépendants, ou une sensibilité accrue du tissu mammaire gauche à certains agents cancérogènes.

2.2. Localisation de la tumeur

Dans notre étude, la localisation tumorale chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+ est majoritairement observée au niveau du quadrant supéro-externe (QSE), représentant 52,94 % des cas (figure 15). Cette localisation est suivie par le quadrant supéro-interne (QSI) avec 12,50 % des cas, puis le quadrant inféro-externe (QIE) avec 9,09 %. Le quadrant inféro-interne (QII) est concerné dans 6,82 % des cas. Par ailleurs, 5,88 % des patientes présentent une atteinte diffuse, touchant l'ensemble du sein. Des localisations combinées, telles que QSI/QII ou QSE/QSI/QII, sont plus rares, chacune représentant 2,27 % des cas. Ces résultats confirment la prédominance des localisations au niveau du QSE, un constat largement rapporté dans la littérature.

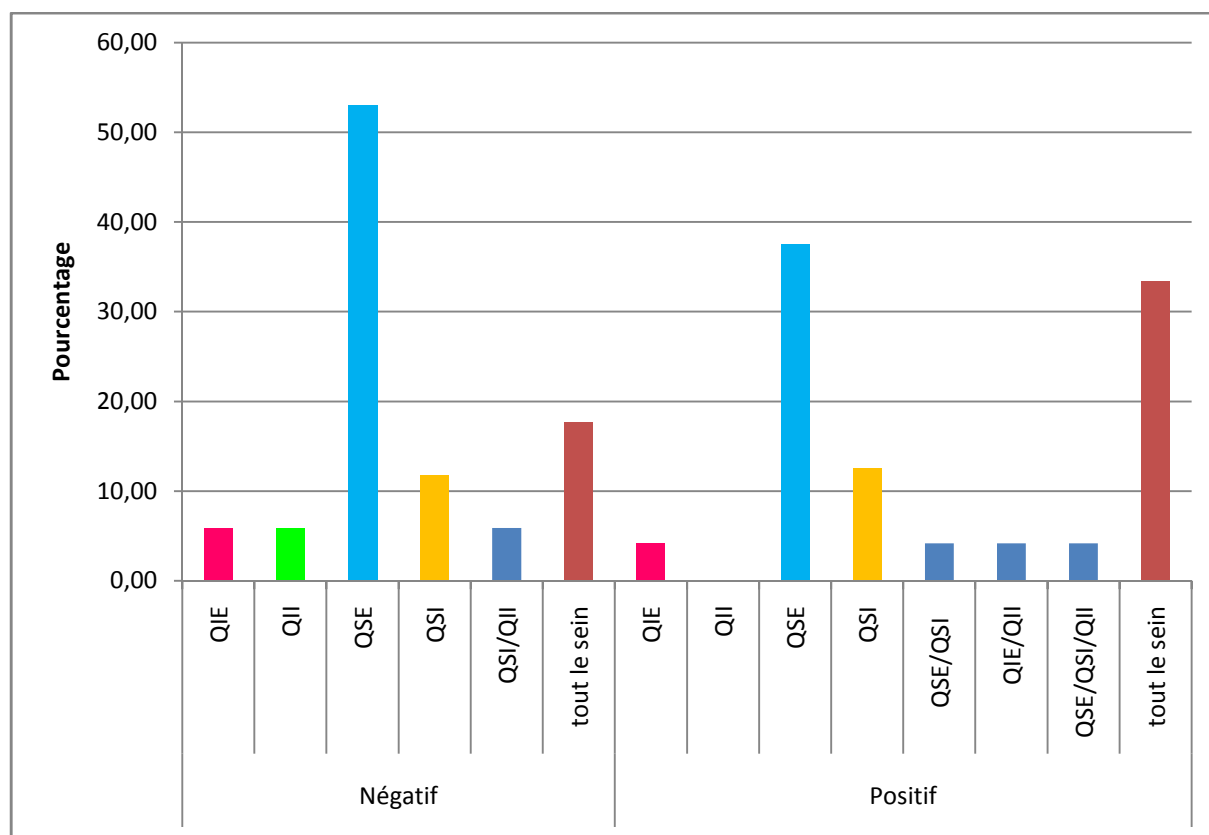


Figure 15. Répartition des patientes selon la Localisation de la tumeur.

La prédominance de la localisation tumorale au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) peut être expliquée par le fait que cette région contient la plus grande quantité de tissu glandulaire mammaire, la rendant plus vulnérable aux transformations néoplasiques. Cette observation est cohérente avec plusieurs études antérieures, comme celle de **(Sibih (2019))** qui a rapporté un taux de 52,94 % pour le QSE, et d'autres travaux qui identifient cette région comme le siège principal des tumeurs mammaires **(Lohsiriwat et al., 2011)**. De plus, une meilleure accessibilité anatomique de cette zone pour l'autopalpation ou le dépistage clinique peut conduire à une détection plus fréquente des lésions s'y trouvant. Enfin, il est important de noter que les localisations multiples ou diffuses, bien que rares, posent un défi thérapeutique plus complexe, nécessitant souvent une approche pluridisciplinaire.

2.3. Taille tumorale

Le graphique (figure 16) présente la répartition des tailles tumorales chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, en comparant les cas selon le statut HER2 (positif ou négatif). Chez les patientes HER2+, la distribution est relativement équilibrée : 46,43 % présentent une tumeur de petite taille (≤ 20 mm), 46,43 % une tumeur de taille moyenne (entre 20 et 50 mm),

et 7,14 % une tumeur de grande taille (> 50 mm). En revanche, chez les patientes HER2-, la majorité des cas (70,59 %) concernent des tumeurs de petite taille (≤ 20 mm), tandis que 29,41 % présentent des tumeurs de taille moyenne ; aucune tumeur de plus de 50 mm n'a été observée dans ce groupe. Ces résultats suggèrent que les patientes HER2- sont plus fréquemment diagnostiquées à un stade précoce, tandis que les cancers HER2+ présentent une plus grande variabilité de taille tumorale, avec parfois des stades plus avancés.

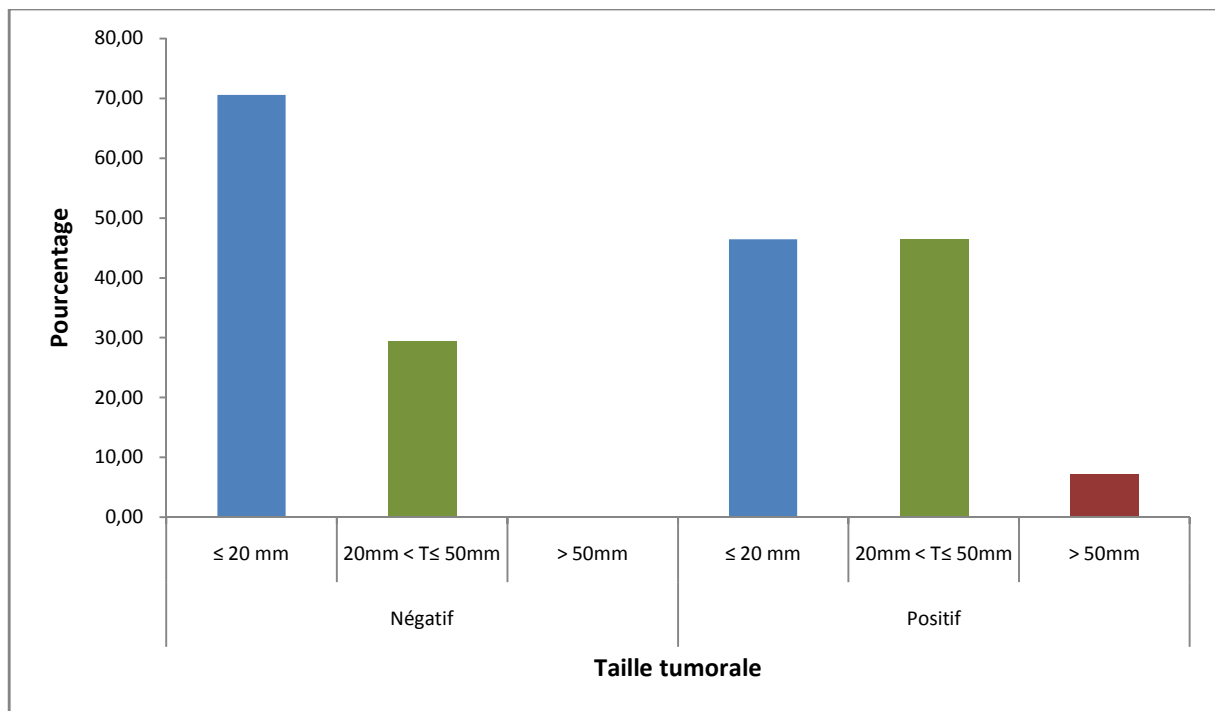


Figure 16. Répartition des patientes selon la taille tumorale.

La distribution plus hétérogène des tailles tumorales observée chez les patientes HER2+ suggère un potentiel évolutif plus agressif. Ce profil pourrait être lié à des caractéristiques moléculaires propres aux tumeurs HER2+, notamment une prolifération cellulaire accrue. Selon (Sørli *et al.* (2001), les cancers du sein HER2+ appartiennent fréquemment à des sous-types moléculaires agressifs, ce qui justifie la nécessité d'un suivi rapproché et d'un diagnostic précoce ciblé, en particulier chez les patientes à haut risque.

2.4. Classification TNM

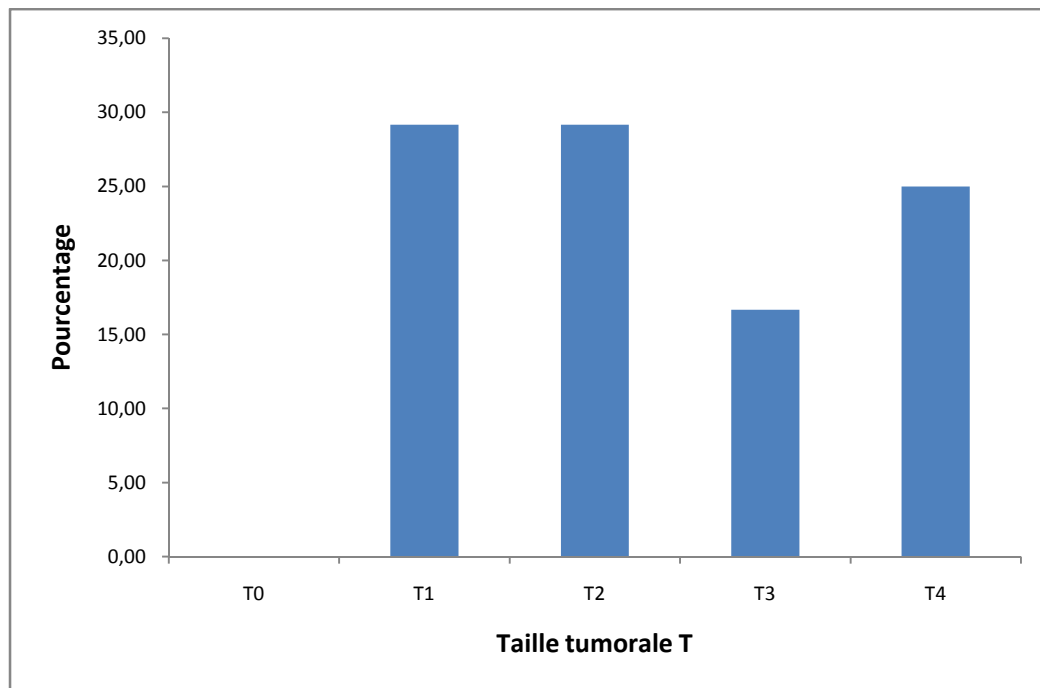


Figure 17. Répartition des cas selon la taille tumorale.

Les résultats montrent que 46 % des patientes présentent un envahissement ganglionnaire de stade N1, traduisant une propagation régionale modérée, souvent associée à un pronostic intermédiaire (figure 18). Le stade N0, correspondant à l'absence de ganglions envahis, est observé chez 37 % des patientes. Les stades plus avancés, N2 et N3, sont moins fréquents, représentant respectivement 13 % et 4 % des cas. Ces derniers reflètent une atteinte ganglionnaire plus étendue et un risque métastatique accru.

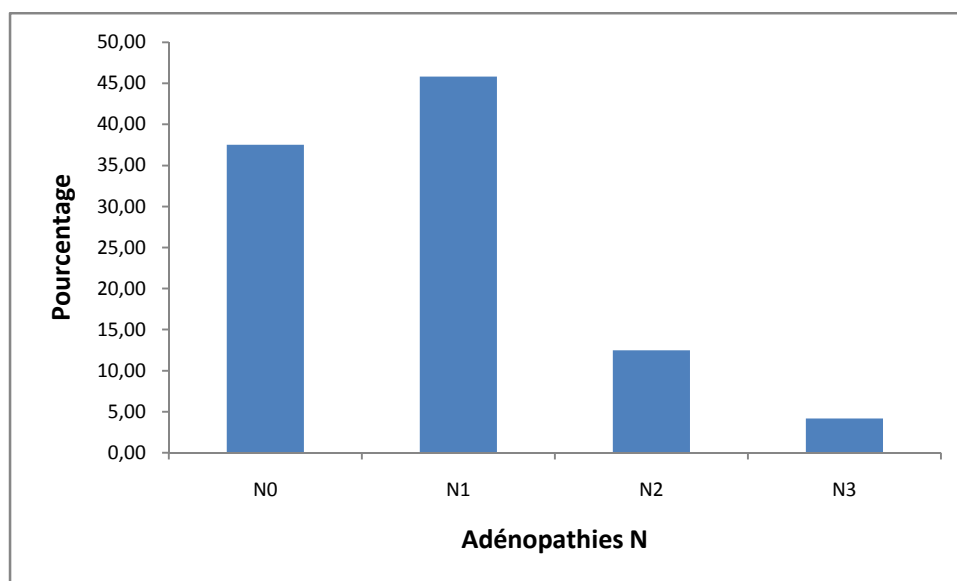


Figure 18. Répartition des patientes selon les adénopathies axillaires.

Les résultats montrent que 67 % des patientes sont classées M0, ce qui indique l'absence de métastases détectables au moment du diagnostic et met en évidence l'intérêt du dépistage précoce (figure 19). En revanche, 25 % des cas sont répertoriés comme Mx, traduisant un statut métastatique non évalué, ce qui limite la précision de la stadification et pourrait masquer des formes avancées. Enfin, 8 % des patientes présentent un stade M1, révélant la présence de métastases à distance, ce qui est associé à un pronostic défavorable.

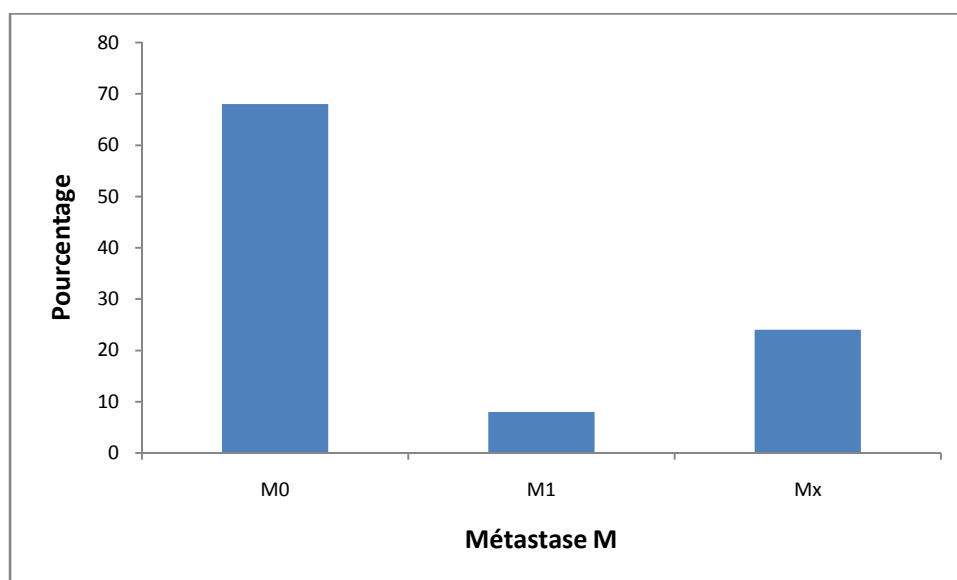


Figure 19 . Répartition des patientes selon les métastases.

3. Traitement chirurgical

Les résultats montrent que la majorité des patientes n'ont pas eu de traitement chirurgical clairement mentionné dans leurs dossiers médicaux, avec 86 % des cas non renseignés et 14 % ayant subi une mastectomie (figure 20).

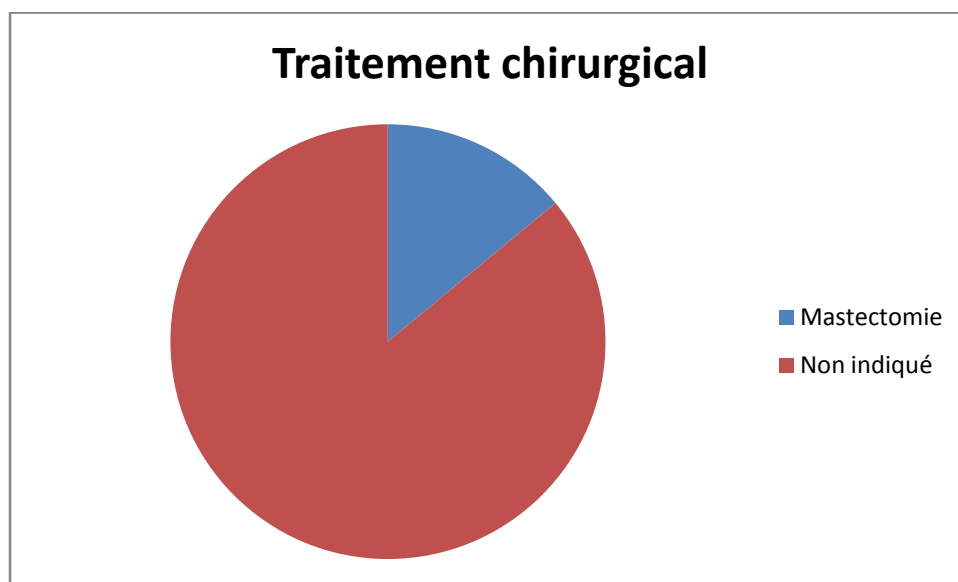


Figure 20. Répartition des patientes selon le traitement chirurgical.

Le taux élevé de dossiers sans indication (86 %) limite considérablement l'analyse des traitements chirurgicaux. La mastectomie, observée chez 14 % des patientes, reste un traitement fréquent dans les cancers du sein HER2+, notamment dans les formes localement avancées. Toutefois, l'absence d'informations claires dans la majorité des dossiers ne permet pas une interprétation fiable des tendances chirurgicales dans notre série. Selon Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (**EBCTCG, 2011**), la mastectomie reste indiquée lorsque la chirurgie conservatrice n'est pas possible ou que les marges chirurgicales ne sont pas assurées.

4. Type histologique

Le graphique (figure 21) illustre la distribution des différents types histologiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ et HER2-. Chez les patientes HER2-, le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le plus fréquent (environ 58 %), suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) avec environ 22 %, tandis que les autres types histologiques tels que le carcinome papillaire infiltrant (CPI), le carcinome médullaire infiltrant (CMI), le carcinome mucineux (CM) et le carcinome tubulo-lobulaire infiltrant (CTLI) restent minoritaires. Chez

les patientes HER2+, le CCI prédomine nettement avec environ 77 %, suivi à distance par le CLI (environ 17 %), tandis que les autres types sont très peu représentés.

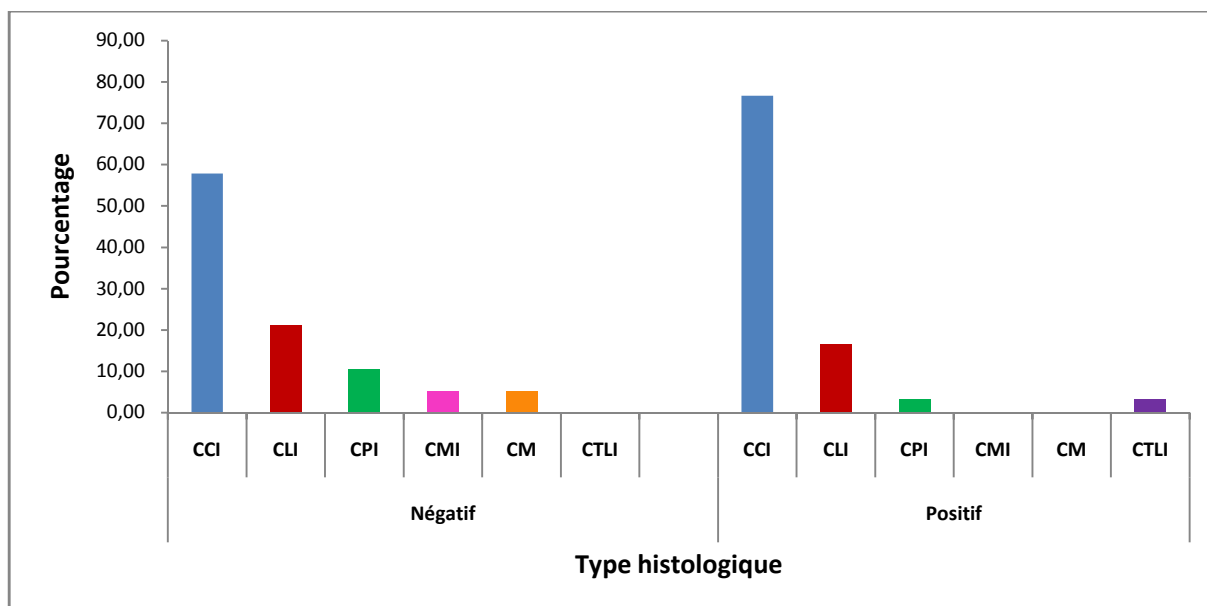


Figure 21. Répartition des patientes selon le type histologique.

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le type histologique le plus fréquent, particulièrement chez les patientes HER2+. Ce lien entre HER2+ et CCI est largement rapporté dans la littérature. Une étude de (**Carey *et al.* (2006)**) a montré que les tumeurs HER2+ sont très majoritairement canalaire, ce qui correspond à un profil plus prolifératif et moins différencié.

5. Grade histopronostique (SBR)

Le graphique (figure 22) illustre la répartition des grades histopronostiques (SBR I, II, III) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, en comparant les cas HER2+ et HER2-. Chez les patientes HER2-, le grade II est le plus représenté (63,16 %), suivi du grade III (31,58 %) et du grade I (5,26 %). De même, chez les patientes HER2+, le grade II prédomine également (72,41 %), devant le grade III (20,69 %) et le grade I (6,90 %).

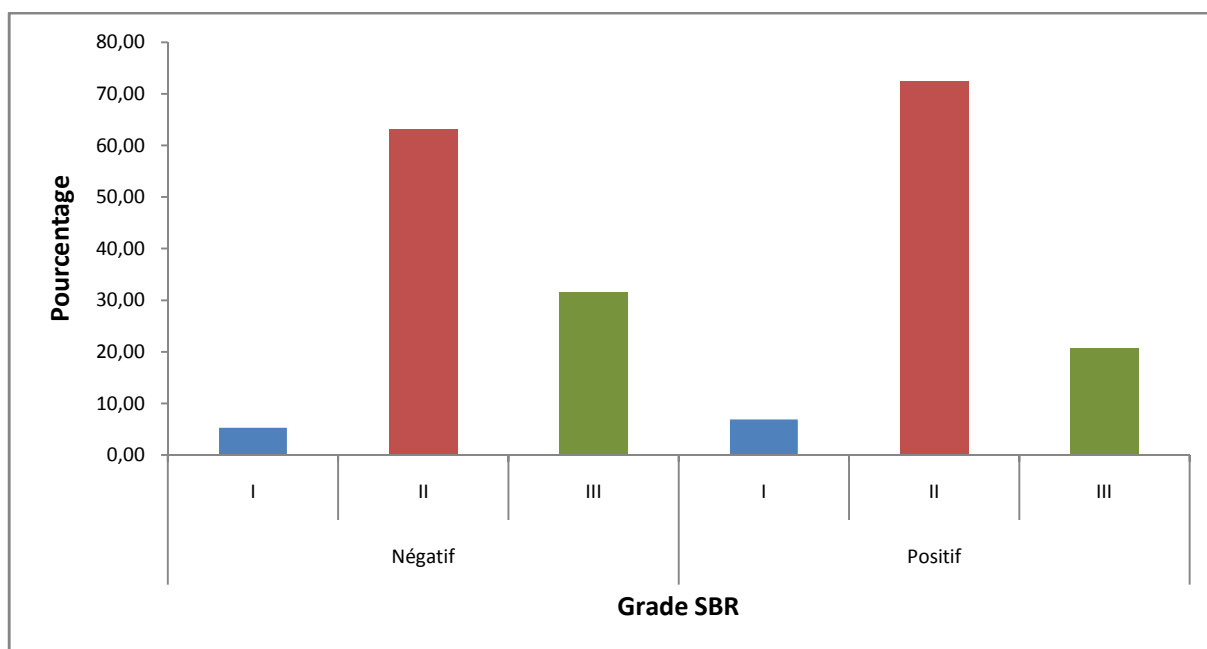


Figure 22. Répartition des patientes selon le grade SBR.

La prédominance du grade II dans les deux groupes indique une tumeur de différenciation intermédiaire, ce qui est typique dans le cancer du sein. Toutefois, la présence notable du grade III chez les cas HER2+ traduit une agressivité plus marquée. Ce constat est conforme aux résultats de (Rakha *et al.* (2009), qui ont souligné la corrélation entre le statut HER2+ et des grades élevés, en raison de la prolifération cellulaire accrue et de la biologie plus agressive de ces tumeurs.

6. Marqueurs tumoraux

6.1. Récepteurs hormonaux (RO/RP)

Ce graphique (figure 23) illustre la répartition des différents profils de récepteurs hormonaux chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+ et HER2-. Dans les deux groupes, le profil RO+/RP+ est le plus fréquent, représentant environ 75 % des cas, suivi du profil RO+/RP-, avec un taux avoisinant 23 %. Les autres profils hormonaux (RO-/RP-, RO-/RP+, RO-/RP-) sont très peu représentés, notamment le profil RO-/RP+ qui est presque inexistant, en particulier chez les patientes HER2-. Ces résultats suggèrent que la majorité des cancers du sein, quel que soit le statut HER2, expriment simultanément les récepteurs œstrogéniques et progestatifs, ce qui corrobore les observations de Rakha *et al.* (2007), selon lesquelles les tumeurs RO+/RP+ sont généralement associées à un meilleur pronostic et à une bonne réponse à l'hormonothérapie. La faible proportion de profils

discordants (RO+/RP- ou RO-/RP+) souligne la rareté des phénotypes mixtes et pourrait refléter des différences biologiques importantes influençant le comportement tumoral ainsi que les choix thérapeutiques.

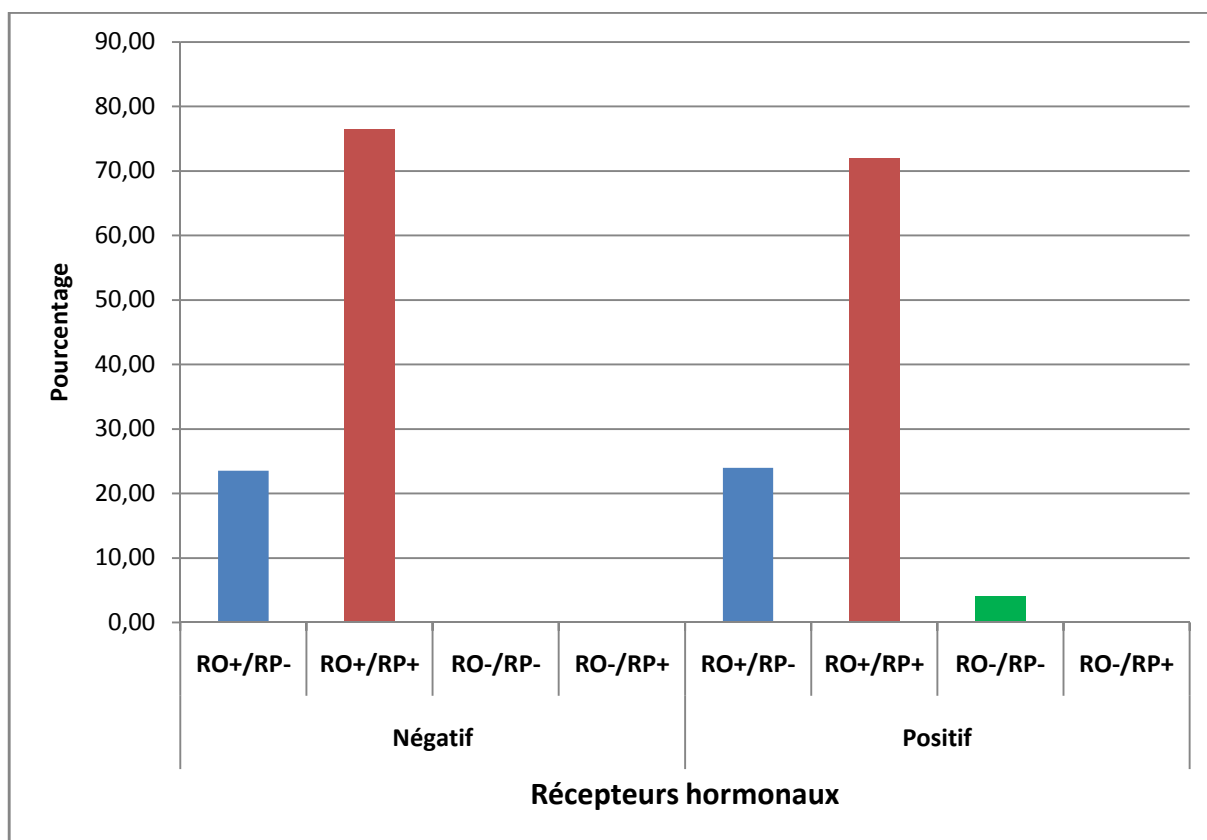


Figure 23. Répartition des patientes selon le statut des récepteurs hormonaux.

Par ailleurs, la répartition similaire des profils hormonaux entre les groupes HER2+ et HER2- suggère que l'expression des récepteurs hormonaux peut, dans une certaine mesure, être indépendante du statut HER2. Toutefois, des études comme celle de (Loibl *et al.* (2011) indiquent que la co-expression des récepteurs hormonaux et de HER2 peut influencer la réponse aux traitements ciblés, notamment au trastuzumab.

6.2. Ki67

Le graphique (figure 24) présente la répartition de l'index de prolifération cellulaire Ki67 chez deux groupes de patientes atteintes de cancer du sein : celles présentant un statut HER2+ et celles avec un statut HER2-. Les données sont réparties en trois catégories : faible, intermédiaire et élevé.

Chez les patientes HER2+ , la majorité présente un Ki67 intermédiaire (environ 65 %), suivie d'un Ki67 élevé (> 20 %) avec environ 37 %, tandis que les cas à Ki67 faible sont très rares. Chez les patientes HER2- , on observe également une prédominance du Ki67 intermédiaire (57 %), suivi d'un Ki67 élevé (44 %), alors que le Ki67 faible est quasiment absent dans les deux groupes.

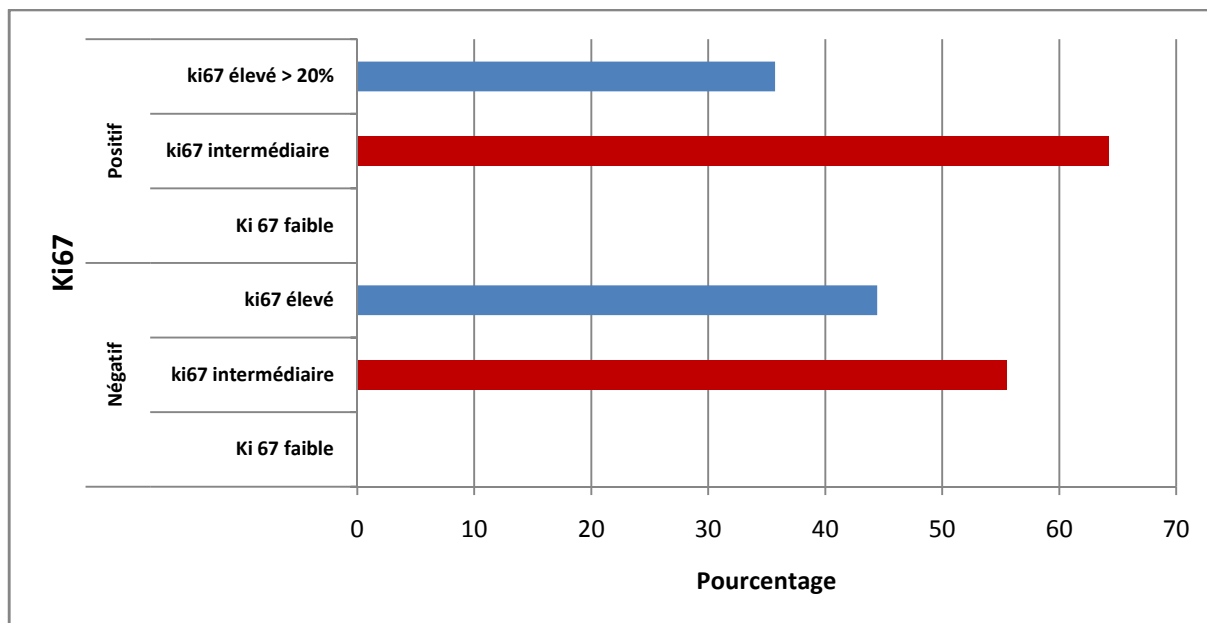


Figure 24. Répartition des patientes selon le taux de Ki67.

Ces résultats suggèrent que les cancers du sein HER2+ sont majoritairement associés à un index de prolifération intermédiaire à élevé, traduisant un potentiel évolutif plus agressif. Cette tendance est en accord avec l'étude de **(Prat et al. (2013))**, qui met en évidence une corrélation significative entre le statut HER2 et un Ki67 élevé, soulignant la forte activité proliférative des tumeurs HER2+.

Par ailleurs, l'absence quasi totale de Ki67 faible dans les deux groupes renforce l'hypothèse d'une activité biologique accrue dans ces formes tumorales, ce qui pourrait orienter les décisions thérapeutiques vers des approches plus intensives ou adaptées aux tumeurs à haut potentiel prolifératif.

Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein HER2+ représente un sous-type agressif du cancer mammaire, caractérisé par une évolution rapide et un risque élevé de récurrence. Il occupe une place importante dans les préoccupations de santé publique, en raison de sa fréquence et de ses implications cliniques. En Algérie, et particulièrement dans la wilaya d'Ain Témouchent, la prise en charge de ce type de cancer reste un véritable défi.

Dans le cadre de ce travail, nous avons mené une étude rétrospective sur 50 dossiers de patientes atteintes de cancer du sein HER2+. Les patientes de la série d'étude sont prises en charge au niveau du service d'oncologie de l'hôpital Dr Benzerdjeb à Ain Témouchent. Cette étude, couvrant une période de trois ans (2022- 2024), a permis d'identifier plusieurs facteurs de risque associés à ce sous-type, notamment l'âge, les antécédents familiaux, les habitudes hormonales, ainsi que certaines caractéristiques cliniques et histopathologiques.

Les résultats ont mis en évidence que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 45 et 60 ans, et que le carcinome canalaire infiltrant reste le type histologique prédominant. Le grade II de la classification SBR est le plus fréquemment retrouvé. La surexpression de HER2 a été confirmée chez toutes les patientes par des techniques d'immunohistochimie (IHC) et, dans certains cas, par FISH.

Par ailleurs, notre présence au sein du service nous a permis d'assister à la prise en charge thérapeutique, notamment à la préparation des cures de chimiothérapie, ce qui a enrichi notre formation sur le terrain et renforcé notre compréhension des protocoles appliqués aux cancers HER2+.

Ce travail ouvre plusieurs perspectives, telles que :

- L'élargissement de l'échantillon pour une meilleure représentativité des données épidémiologiques,
- Le développement de campagnes de sensibilisation ciblées sur les sous-types biologiques du cancer du sein,
- La mise en place d'un registre local pour les cancers HER2-positifs afin de faciliter le suivi et l'amélioration des stratégies thérapeutiques.

Références bibliographique

Références bibliographiques

Aertgeerts, K., Skene, R., Yano, J., Sang, B.-C., Zou, H., Snell, G., Jennings, A., Iwamoto, K., Habuka, N., Hirokawa, A., et al. (2011). Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein. *J. Biol. Chem.* 286, 18756–18765.

Albuquerque RC, Baltar VT, Marchioni DM. Breast cancer and dietary patterns: a systematic review. *Nutrition Reviews* 2014;72:1—17.

Arnaud, A., Brossard, A.M., Charra, C et al. (2013). Les traitements du cancer du sein. *Institut National du Cancer*, 7, 23-35.

Badwe, R., et al. (2013). Surgical removal of primary breast tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: a randomized controlled trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract* S2-02.

Bastian, D. (2001). Développement et anatomie du sein normal. In: Espie M. et GORINS A. editors. *Lesein du normal au pathologique*. ESKA ; 40-60.

Benabu J-C, Stoll F, Gonzalez M, Mathelin C. Travail de nuit, travail posté: facteur de risque du cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2015;43:791—9

Bocharov, E.V., Mineev, K.S., Volynsky, P.E., Ermolyuk, Y.S., Tkach, E.N., Sobol, A.G., Chupin, V.V., Kirpichnikov, M.P., Efremov, R.G., and Arseniev, A.S. (2008). Spatial structure of the dimeric transmembrane domain of the growth factor receptor ErbB2 presumably corresponding to the receptor active state. *J. Biol. Chem.* 283, 6950–6956.

Bose, R., Kavuri, S.M., Searleman, A.C., Shen, W., Shen, D., Koboldt, D.C., Monsey, J., Goel, N., Aronson, A.B., Li, S., et al. (2013). Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov.* 3, 224–237.

Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Trichler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers* 1998;7:1133—44.

Broutin, I., and Ducruix, A. (2000). Domaines structuraux et signalisation. *médecine/sciences* 16, 611.

Burgess, A.W., Cho, H.-S., Eigenbrot, C., Ferguson, K.M., Garrett, T.P.J., Leahy, D.J., Lemmon, M.A., Sliwkowski, M.X., Ward, C.W., and Yokoyama, S. (2003). An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Mol. Cell* 12, 541–552.

Bourgeois D., 2021, L'examen anatomopathologique dans le diagnostic du cancer du sein. En ligne : <https://chirurgiefemme-paris.fr/cancer-sein/lexamen-anatomopathologique-dans-le-diagnostic-du-cancer-du-sein/>

Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. (2019). Consommation de boissons sucrées et risque de cancer: résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2019;33:108—9.

Chenafa O. Cours d'Anatomie Normale CHU Oran - Année Universitaire 2019 – 2020.

Cho, H.-S., Mason, K., Ramyar, K.X., Stanley, A.M., Gabelli, S.B., Denney, D.W., and Leahy, D.J. (2003). Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 421, 756–760.

Chung, I., Reichelt, M., Shao, L., Akita, R.W., Koeppen, H., Rangell, L., Schaefer, G., Mellman, I., and Sliwkowski, M.X. (2016). High cell-surface density of HER2 deforms cell membranes. *Nat. Commun.* 7, 12742.

Connell, C.M., and Doherty, G.J. (2017). Activating HER2 mutations as emerging targets in multiple solid cancers. *ESMO Open* 2.

Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. (2013). Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PloS one* 2013;8:e78016.

Cordina-Duverger EPG. Épidémiologie des cancers du sein. In: Philippe Descamps FG, Brigitte Raccach-Tebeka, editors. *Cancer du sein Dépistage et prise en charge.* Elsevier Masson; 2016. p. 6..

Cordina-Duverger EPG. Épidémiologie des cancers du sein. In: Philippe Descamps FG, Brigitte Raccach-Tebeka, editors. *Cancer du sein Dépistage et prise en charge.* Elsevier Masson; 2016. p.8

Cosset J-M, Chargari C, Demoor C, Giraud P, Helfre S, Mornex F, et al. (2016) Prévention des cancers radio-induits 2016;20:S61—8.

Daly-Schweitzer N. 2008 [3e édition]. Tumeurs du sein, Cancérologie clinique (p. 101-146). Masson.

Deschasaux M, Julia C, Kesse-Guyot E, Lécuyer L, Adriouch S, Méjean C, et al. (2017). Association entre un score reflétant la qualité globale de l'alimentation (FSA-NPS DI) et le risque de cancer du sein. Nutrition Clinique et Métabolisme 2017;31:247—8.

Desnoyers A, Riesco E, Fülöp T, Pavic M. Activité physique et cancer: mise au point et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne 2016;37:399—405.

Donnenfeld M, Julia C, Kesse-Guyot E, Méjean C, Ducrot P, Péneau S, et al. (2017). Association entre le risque de cancer et un score individuel de qualité de l'alimentation basé sur un système de profilage nutritionnel des aliments dans la cohorte SU. VI. MAX. Nutrition Clinique et Métabolisme 2017;31:54.

Dossus L, Boutron-Ruault M-C, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et al. (2014). Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. International Journal of Cancer 2014;134:1871—88.

Duclos M. Activité physique et cancer du sein et du côlon: l'activité physique basée sur les preuves scientifiques. Science et sports 2009;24:273—80.

Fantozzi, A., and Christofori, G. (2006). Mouse models of breast cancer metastasis. Breast Cancer Res. 8, 212.

Fleeman, N., Bagust, A., Beale, S., Dwan, K., Dickson, R., Proudlove, C., and Dundar, Y. (2015). Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. Pharmacoeconomics 33, 13–23.

Frikha, N., Chlif, M. Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. Bull, Acad Natl Med 205 (2021) 519—527

Garrett, J.T., Olivares, M.G., Rinehart, C., Granja-Ingram, N.D., Sánchez, V., Chakrabarty, A., Dave, B., Cook, R.S., Pao, W., McKinely, E., et al. (2011).

Transcriptional and posttranslational up-regulation of HER3 (ErbB3) compensates for inhibition of the HER2 tyrosine kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 5021–5026.

Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.-H., Roman, L., Tseng, L.-M., Liu, M.-C., Lluch, A., Staroslawska, E., de la Haba-Rodriguez, J., Im, S.-A., et al. (2012). Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13, 25–32.

Gordon, L.I., Burke, M.A., Singh, A.T.K., Prachand, S., Lieberman, E.D., Sun, L., Naik, T.J., Prasad, S.V.N., and Ardehali, H. (2009). Blockade of the erbB2 Receptor Induces Cardiomyocyte Death through Mitochondrial and Reactive Oxygen Species-dependent Pathways. *J. Biol. Chem.* 284, 2080–2087.

Gupta, P., and Srivastava, S.K. (2014). HER2 mediated de novo production of TGF β leads to SNAIL driven epithelial to mesenchymal transition and metastasis of breast cancer. *Mol. Oncol.* 8, 1532–1547.

Hanahan, D. Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674.

<https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5554/Memoire%20%20D.U.%20Dr%20A>

Hunter, T., and Sefton, B.M. (1980). Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 77, 1311–1315.

Hynes, N.E., and MacDonald, G. (2009). ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr. Opin. Cell Biol.* 21, 177–184.

Jackson-Fisher, A.J., Bellinger, G., Ramabhadran, R., Morris, J.K., Lee, K.-F., and Stern, D.F. (2004). ErbB2 is required for ductal morphogenesis of the mammary gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 17138–17143.

Kallioniemi, O.P., Kallioniemi, A., Kurisu, W., Thor, A., Chen, L.C., Smith, H.S., Waldman, F.M., Pinkel, D., and Gray, J.W. (1992). ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 5321–5325.

Kalluri, R., and Weinberg, R.A. (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.* 119, 1420–1428.

Kawakami, H., and Yonesaka, K. (2016). HER3 and its Ligand, Heregulin, as Targets for Cancer Therapy. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 11, 267–274.

Khalis M, Dossus L, Rinaldi S, Biessy C, Chajès V, Moskal A, et al. (2019). Facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez les femmes Marocaines: étude cas-témoins dans la région de Fès, Maroc. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2019;67:S165.

Kodio,A. , (2022). Connaissances, attitudes, et pratiques des femmes en âge de procréer sur le cancer du sein au CS REF commune II. (Diplôme de CAPA en sénologie). Université des sciences, des techniques et des technologies de BAMAKO.

Lauby-Secretan B, Dossus L, Marant-Micallef C, His M. Obésité et cancer. *Bulletin du cancer* 2019;106:635—46.

Laueriere, C. (2006). thèse sur : organisation de prise en charge du cancer du sein en picardie :Apport des bases de données a disposition de l assurance maladie .université de droit et de la sante . lille 2, faculte de medecine Henri Waremboueg.lille.

Lavaud, P., and Andre, F. (2014). Strategies to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancers: focus on new data from clinical trials. *BMC Med.* 12, 132.

Lee, K.F., Simon, H., Chen, H., Bates, B., Hung, M.C., and Hauser, C. (1995). Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 378, 394–398.

Lemmon, M.A. (2009). Ligand-induced ErbB receptor dimerization. *Exp. Cell Res.* 315, 638–648.

Li CI, Beaber EF, Chen Tang M-T, Porter PL, Daling JR, Malone KE. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast cancer research treatment* 2013;137:579—87.

Lin, N.U., Dieras, V., Paul, D., Lossignol, D., Christodoulou, C., Stemmler, H.-J., Roche, H., Liu, M.C., Greil, R., Ciruelos, E., et al. (2009). Multicenter Phase II Study of Lapatinib in Patients with Brain Metastases from HER2- Positive Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 15, 1452–1459.

Lurant, (2003). Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein. [Thèse de doctorat en médecine]. Université de Lille1

Mansuet-Lupo, A., Filaire, M., Chaffanjon, P., Alifano, M., Forest, F., Gibault, L., Vignaud, J.-M., Brevet, M., Hofman, V., Rouquette, I., Antoine, M., Cazes, A., Damotte, D., Lantuejoul, S. (2019). Recommandations SFP pour la prise en charge macroscopique des pièces de résections de tumeurs pulmonaires. *Annales de Pathologie*, Pages 425-432.

Marinari G, Espitalier-Rivière C, Fédou C, Romain A-J, Raynaud de Mauverger E, Brun J-F. Activité physique, obésité et cancer du sein: quelles conclusions pratiques ? *Science et Sports* 2019.

Martin, V., Cappuzzo, F., Mazzucchelli, L., and Frattini, M. (2014). HER2 in solid tumors: more than 10 years under the microscope; where are we now? *Future Oncol. Lond. Engl.* 10, 1469–1486.

Maruyama, I.N. (2014). Mechanisms of Activation of Receptor Tyrosine Kinases: Monomers or Dimers. *Cells* 3, 304–330.

Matsui, A., Ihara, T., Suda, H., Mikami, H., and Semba, K. (2013). Gene amplification: mechanisms and involvement in cancer. *Biomol. Concepts* 4, 567–582.

Mediscopie. 2023. Examen histologique (Analyse microscopique des tissus).

En ligne : <https://tcs-mymed.ch/fr/symptomes-maladies/maladies/examinations/168>

Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, et al. (2015). Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer 2015;47:373.

Moasser, M.M. (2007). The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 26, 6469–6487.

Moasser, M.M. (2007). The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 26, 6469–6487.

Moore KL., Dalley AF. 2001. Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques, 4e édition, de boeck supérieur, 1222 p.

MOS%20KODIO.pdf? sequence=1

Negro, A., Brar, B.K., and Lee, K.-F. (2004). Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog. Horm. Res.* 59, 1–12.

Nkondjock A, Ghadirian P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Med Sci (Paris)* 2005 ;21 :175—80.

Olivier-Bousquet, M. (2006). Les cellules mammaires du développement normal à la
Petiot, S. et Herisson, C (2002). *Cancer du sein traité et médecine de rééducation, problème en médecine de rééducation.* Elsevier-Masson.

Press, M.F., Cordon-Cardo, C., and Slamon, D.J. (1990). Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene* 5, 953–962.

Razali,S. , (2018). Cancer du sein suivi d'une population sous chimiothérapie. Université Abdelhamid IBN Badis Mostaganem faculté des sciences de la nature et de la vie.

Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental research* 2018; 160:152—82.

Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. 2016 ;59 :651—72.

Romieu I, Scozzianti C, Chajès V, De Batlle J, Biessy C, Dossus L, et al. (2015). Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International journal of cancer* 2015 ;137 :1921—30.

SCC (Société Canadienne du Cancer), 2023a. *Test du statut HER2.*

En ligne : <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/her2-status-test>

SCC (Société Canadienne du Cancer), 2023b. *Récepteurs hormonaux : œstrogènes (ER) et progestérone (PR).*

En ligne : <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/hormone-receptors>

Roux, M. (2013). *Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale.* Université Paris 7 - Paris Diderot .19.

Singh, B., Carpenter, G., and Coffey, R.J. (2016). EGF receptor ligands: recent advances. *F1000Research* 5.

Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., Levin, W.J., Ullrich, A., and McGuire, W.L. (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235, 177–182.

Sperduto, P.W., Kased, N., Roberge, D., Chao, S.T., Shanley, R., Luo, X., Sneed, P.K., Suh, J., Weil, R.J., Jensen, A.W., et al. (2013). The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J. Neurooncol.* 112, 467–472.

Sylvain J (2004). Thèse sur : L'antigène Sialyl-Tn dans le cancer du sein : Etude de la Oglycosylation et de son influence sur la croissance de lignées cellulaires Sialyl-Tnpositives. Université de Lille 1.

Tahari, Z. (2007). Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires : A propos de 50 cas. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magister Option : Cancer&Environnement. Université d'Oran, 164p.

Tolza, C. (2016). Fra-1 et Fra-2 dans les cancers du sein triple négatifs : mécanismes transcriptionnels et identification de cibles thérapeutiques potentielles [Thèse de Doctorat en Biologie]. Université de Montpellier

Tonyali, O., Coskun, U., Yuksel, S., Inanc, M., Bal, O., Akman, T., Yazilitas, D., Ulas, A., Kucukoner, M., Aksoy, A., et al. (2016). Risk factors for brain metastasis as a first site of disease recurrence in patients with HER2 positive early stage breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Breast Edinb. Scotl.* 25, 22–26.

Transformation tumorale. Journal de la société de Biologie, 200(2),179-180.

Vandermoere F (2005). Thèse sure : Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinaseAKTdans lecancer du sein. UniversitédeLille 1.

Venter, D.J., Tuzi, N.L., Kumar, S., and Gullick, W.J. (1987). Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: immunohistological assessment correlates with gene amplification. *Lancet Lond. Engl.* 2, 69–72.

Voilquin L. (2020). Mécanisme moléculaire de l’addiction des cancers HER2 positifs pour le transporteur de cholestérol STARD3. Thèse de Doctorat : Université de Strasbourg Ecole Doctorale Des Sciences de la Vie et de la Santé (ED414).

Weinstein, I.B. (2002). Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heal of cancer. *Science* 297, 63–64.