



Année 2025

Thèse N°134/25

Évaluation des pratiques du traitement néoadjuvant des cancers du sein localisés HER2 positif

Expérience du service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(À propos de 24 Cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/05/2025

PAR

M. MAAMRI RIDA

Né le 03 Juin 1999 à SEFROU

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein - Cancer du sein localisé HER2(+) positif- Chimiothérapie néoadjuvante - Traitement néoadjuvant

JURY

M. BABA HABIB MOULAY ABDELLAHPRÉSIDENT

Professeur de Gynécologie Obstétrique

M. BAZINE AZIZRAPPORTEUR

Professeur d'Oncologie médicale

M. TRAIBI AKRAM } JUGES

Professeur de Chirurgie thoracique

M. SINAA MOHAMED..... }

Professeur d'Anatomie pathologique

PLAN

LES ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
MATERIELS ET METHODES	16
I. TYPE DE L'ETUDE :.....	17
II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :	17
1. Critères d'inclusion :.....	17
2. Critères d'exclusion :.....	17
III. RECUEIL ET NATURE DES DONNEES :.....	18
IV. SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :.....	18
RESULTATS	19
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	20
1. Fréquence du cancer du sein localisé HER 2+ :.....	20
2. L'âge :.....	21
3. Origine géographique et résidence :.....	21
4. La situation familiale :.....	22
5. Age des premières règles :.....	22
6. Statut hormonal et âge de la ménopause :.....	22
7. Parité :.....	23
8. Allaitement :.....	23
9. Prise de contraception orale :.....	23
10. Les antécédents :.....	24
10.1. Les antécédents gynéco-mammaire :.....	24
10.1.1. Antécédents personnels :.....	24
11. Les antécédents Familiaux :	24
11.1. Les autres antécédents médicaux et chirurgicaux :	25
II. LES ASPECTS CLINIQUES DU CANCER DU SEIN HER2+ :	25
1. Délai de consultation :	25
2. Circonstances de découverte du cancer :.....	26
3. Le siège de la tumeur :.....	27
4. Taille clinique de la tumeur :.....	28
5. Aires ganglionnaires	29

III. EXAMENS PARACLINIQUES	30
1. Echo–mammographie	30
2. Biopsie mammaire	30
3. Bilan d’extension:	31
4. Le type histologique :	31
5. Grade histologique de SBR :	32
6. Marqueur de prolifération Ki67 :	33
7. Les récepteurs hormonaux :.....	33
8. Statut de l’oncogène HER2 :	34
IV. LE TRAITEMENT :.....	35
1. Bilan prétraitement :	35
1.1. Bilan clinique général.....	35
1.2. Bilan biologique.....	35
1.3. Bilan de coagulation :	36
2. Chimiothérapie néoadjuvante :.....	37
2.1. Le protocole de la chimiothérapie néoadjuvante :.....	37
2.2. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :.....	39
2.3. Toxicité de la chimiothérapie :	40
3. Hormonothérapie :.....	41
4. Chirurgie	41
5. LE TRAITEMENT POST–OPERATOIRE :	45
6. La radiothérapie :.....	46
7. Données de suivi :	46
DISCUSSION.....	47
I. LA DEFINITION ET LE DEVELOPPEMENT DU SEIN :.....	48
1. DEFINITION :	48
2. DEVELOPPEMENT :.....	48
2.1. Organogénèse :	48
2.2. Morphogénèse :.....	50
II. ANATOMIE DU SEIN :	51
1. Situation :.....	51
2. La Constitution :	52
2.1. Le tissu glandulaire :	52

2.2. Le tissu conjonctif :	54
2.3. Le tissu adipeux :	55
2.4. La plaque aréolo-mamelonnaire :	55
3. Les quadrants du sein :	57
4. Les rapports :	57
5. Vascularisation artérielle :	58
5.1. De l'artère acromio-thoracique :	59
5.2. L'artère mammaire externe :	60
5.3. L'artère mammaire interne :	61
6. Vascularisation veineuse :	62
7. Le drainage lymphatique du sein :	64
7.1. Réseaux lymphatiques d'origine	64
7.2. 2. Courants lymphatiques	64
7.3. Ganglions lymphatiques	65
8. Innervation du sein :	67
III. LA PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE :	69
1. Œstrogène :	69
2. La progestérone :	70
3. La prolactine :	70
4. L'hormone de croissance (GH) :	71
5. Les récepteurs hormonaux :	72
6. Les modifications morphologiques du sein au cours de la vie génitale féminine.....	74
IV. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DU SEIN HER2+ :	77
1. Régulation de l'expression et de l'activation de HER2 :	77
1.1. Activation du récepteur HER2	77
1.2. Voies de signalisation principales	77
1.3. Dysrégulation du gène HER2 :	78
V. LE CANCER DU SEIN LOCALISE HER2+ :	81
1. Les données épidémiologiques :	81
1.1. L'incidence :	81
1.2. Age :	82
1.3. Comorbidités :	83

1.4. ATCD familiaux :	84
1.5. Ménarche :	85
1.6. Statut hormonal :.....	85
1.7. Parité :	86
1.8. La contraception :.....	86
1.9. L'allaitement :.....	87
2. L'aspect clinique :.....	87
2.1. Circonstances de découverte :	87
2.2. Délai de consultation :.....	88
2.3. Le siège de la tumeur :	89
2.4. La taille de la tumeur :.....	91
2.5. Les aires ganglionnaires :	92
2.6. Examens des autres appareils :	94
3. Les données des examens complémentaires :	95
3.1. Mammographie :	95
3.2. Echographie mammaire :	96
3.3. IRM Mammaire :.....	97
3.4. Le bilan d'extension :	98
3.5. Biopsie mammaire :	98
4. Données anatomopathologiques:	99
4.1. Etude histologique :.....	99
4.1.1. Le type histologique :	99
4.1.2. Grade histologique SBR	100
4.1.3. Le marqueur de prolifération Ki67 :.....	104
4.1.4. Les récepteurs hormonaux	105
4.1.5. HER2+	107
5. Prise en charge thérapeutique :.....	109
5.1. Traitement néoadjuvant :.....	109
5.1.1. Les indications	109
5.1.2.: Protocoles de traitement néoadjuvant : modalités et tolérance	111
5.1.3. Évaluation de l'efficacité du traitement néoadjuvant dans le cancer du sein HER2+.....	118

5.2. La chirurgie :	131
5.3. Traitement adjuvant :	134
5.3.1. La chimiothérapie adjuvante.....	134
5.3.2. Thérapies ciblées adjuvante	134
5.3.3. Hormonothérapie adjuvante (patientes RH+)	134
5.3.4. Radiothérapie adjuvante :.....	136
6. LE SUIVI :	138
CONCLUSION	141
RESUMES	143
ANNEXES	149
BIBLIOGRAPHIE.....	158

LES ABREVIATIONS

AC	: Doxorubicine (Adriamycine) + Cyclophosphamide
ACR	: American College of Radiology
AC-THP	: Doxorubicine + Cyclophosphamide suivi de Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1 /2	: BReast CAncer ½
CA15-3	: Cancer Antigen 15-3
CAP	: College of American Pathologists
CCOPGI	: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CI	: Confidence Interval (Intervalle de confiance)
CMF	: Cyclophosphamide, Méthotrexate, et 5-Fluorouracil
CO	: Contraception Orale
CRCR	: Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca
CTNeoBC	: Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer
DCIS	: Ductal Carcinoma In Situ (Carcinome Canalaire In Situ)
EBCTCG	: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ESMO	: European Society for Medical Oncology
FAC	: 5-Fluorouracil, Doxorubicine, et Cyclophosphamide
FEC	: Fluorouracil, Épirubicine, et Cyclophosphamide
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
HAS	: Haute Autorité de Santé
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

RH	: Récepteurs hormonaux
HR	: Hazard Ratio (Rapport de Risque)
IHC	: Immuno-Histochimie
INCa	: Institut National du Cancer (France)
INO	: Institut National d'Oncologie
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
KI67	: Indice de prolifération cellulaire (antigène nucléaire Ki-67)
MP	: Mastectomie Partielle
MT	: Mastectomie Totale
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCDB	: National Cancer Database (USA)
NST	: carcinome infiltrant non spécifique (non specific type)
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
pCR	: Pathologic Complete Response (Réponse Complète Pathologique)
PET	: Tomographie par Émission de Positons
PET-FDG	: PET avec Fluoro-Désoxy-Glucose
QIE	: Quadrant Inféro-Externe (du sein)
QII	: Quadrant Inféro-Interne (du sein)
QSE	: Quadrant Supéro-Externe (du sein)
QSI	: Quadrant Supéro-Interne (du sein)
RCB	: Residual Cancer Burden (Score de résidu tumoral)
RCR	: Registre des Cancers de Rabat
RE	: Récepteurs Œstrogéniques
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RH	: Récepteurs Hormonaux

- SEER** : Surveillance, Epidemiology, and End Results (Program)
- SFSPM** : Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire
- TCGA** : The Cancer Genome Atlas
- TCHP** : Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab
- T-DM1** : Trastuzumab Emtansine (Anticorps conjugué : Trastuzumab + DM1)
- TNM** : Tumor, Node, Metastasis
- TRAIN-2** : Essai de phase II : TRastuzumab and ANthracyclines IN breast cancer

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : frequence du cancer du sein localise her2+ par rapport a d'autre cancer du sein.	20
Figure 2 : repartition des patientes selon la tranche d'age.	21
Figure 3 : repartition des patientes selon l'origine geographique.....	21
figure 4 : repartition des patientes selon le statut familial	22
Figure 5 : repartition des delais de consultation des patientes atteintes du cancer du sein localise her2+.....	26
Figure 6 . Cote d'atteinte mammaire dans les cancers du sein localises her2+	27
Figure 7 : localisation tumorale selon les quadrants mammaires.....	28
Figure 8 : repartition des cas selon la classification acr	30
Figure 9 : representation graphique des types histologiques.	31
Figure 10 : repartition selon le grade sbr.	32
Figure 11 : repartition des patientes en fonction de positivite ou de negativite des recepteurs hormonaux.....	33
Figure 12 : repartition selon la surexpression de her2	34
Figure 13 :image d'un ett d'une patiente de notre serie	36
Figure 14 : diagramme representant le taux de reponse histologique a la chimiotherapie.....	39
Figure 15 : repartition des patientes selon le type de toxicite secondaire a la chimiotherapie neoadjuvant	40
Figure 16 : diagramme representant le taux des patientes selon le type de traitement.....	45
Figure 17 : diagramme representant l'evolution des patientes dans notre serie.	46
Figure 18 : schema de developpement mammaire en intra-uterine entre 4eme et 6eme semaine.....	49
Figure 19 : schema de developpement mammaire en intra-uterine entre 5eme et 8eme mois.....	49
Figure 20 : developpement mammaire selon l'echelle de tanner	51
Figure 21 : schema montrant l'emplacement anatomique des seins	51

Figure 22 : schema montrant une coupe para-sagittale du sein	53
Figure 23 : schema de l'unité ducto-lobulaire	53
Figure 24 : schema du sein montrant les ligaments de Cooper	54
Figure 25 : les types du mamelon	56
Figure 26 : les quadrants du sein	57
Figure 27 : les réseaux artériels du sein	59
Figure 28 : schema de l'artère acromio-thoracique	60
Figure 29 : schema montrant l'artère mammaire interne.....	62
Figure 30 : schema montre le drainage veineux du sein	63
Figure 31 : schema représentant les relais lymphatiques du sein	66
Figure 32 : schema de l'innervation du sein (Elsevier Publishers from Plastic Surgery Secrets Plus [2010]: DJ White, GP Maxwell.).....	68
Figure 33 : schema représentant l'influence hormonale du développement (Houdebine 1993)	72
Figure 34 : présentation schématique des variations morphologiques mammaires au cours de la vie féminine.....	76
Figure 35 : schema montre les voies de signalisation de Her2.....	78
Figure 36 : schema qui montre la dysrégulation du Her2	80
Figure 37 : le traitement post opératoire en cas de non réponse histologique à la chimiothérapie adéquate.....	138
Figure 38 : arbre décisionnel du traitement néoadjuvant	140

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patientes selon la parité.....	23
Tableau 2: Les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux.....	25
Tableau 3 : Modes de révélation du cancer du sein localisé HER2+ dans notre série	27
Tableau 4 : Comparaison entre les âges moyens et les tranches d'âge les plus touchés par le cancer du sein localisé HER2+.....	83
Tableau 5 : Répartition selon le Délai moyen de consultation par mois dans les différentes séries.....	89
Tableau 6 : Schéma représentant la technique de recherche des ganglions du sein.....	93
Tableau 7 : Tableau comparant l'atteinte des ganglions avec les autres études	94
Tableau 8 : Classification ACR/Bi-Rads mammographique (American College of Radiology).....	96
Tableau 9 : Classification OMS 2013 des tumeurs malignes du sein.....	99
Tableau 10 : Comparaison du grade SBR avec d'autres études	103
Tableau 11 : Comparaison du statut hormonal du cancer du sein her2+ dans plusieurs études.....	107
Tableau 12 : Les indications de la chimiothérapie néoadjuvant en cas de cancer du sein her2+ (Institut National du Cancer (INCa)	111
Tableau 13:Récapitulatif du protocole AC-THP.....	115
Tableau 14: Tableau regroupant les principaux effets indésirables des deux protocoles.....	117
Tableau 15:Tableau sur l'utilisation du protocole TCHP	117
Tableau 16 : Tableau récapitulatif des protocoles les plus utilisés en cas de cancer du sein her2+ localisé	117
Tableau 17 : Les critères de Miller Payne	126
Tableau 18 : système sataloff	127
Tableau 19 : Grading de chevalier et al	127

INTRODUCTION

Le cancer du sein chez la femme représente un vrai fléau de la santé publique, compte tenu de sa fréquence et de sa gravité. Au Maroc, comme dans le monde, son incidence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme.

C'est une pathologie pour laquelle les méthodes de diagnostic ont considérablement progressé, permettant à la fois une détection précoce et l'identification de lésions infra-cliniques. Cela a significativement amélioré le pronostic de ce cancer.

Le cancer du sein localisé désigne un cancer du sein qui est limité à la glande mammaire, sans propagation aux ganglions lymphatiques voisins ni aux autres organes du corps. Autrement dit, la tumeur est confinée à la région du sein, ce qui signifie qu'elle n'a pas encore formé de métastases à distance.

Parmi les divers types de cancer du sein, le sous-type HER2+ (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 positif) se distingue par la surexpression du récepteur HER2, un facteur clé dans la stimulation de la croissance tumorale.

Le traitement néoadjuvant a émergé comme une approche thérapeutique clé dans la gestion des cancers du sein localisé HER2+. Il consiste à administrer une chimiothérapie, une thérapie ciblée, ou une combinaison de ces traitements avant la chirurgie, dans le but de réduire la taille de la tumeur, d'améliorer les résultats chirurgicaux et de permettre une meilleure évaluation de la réponse tumorale aux traitements.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement néoadjuvant dans le cancer du sein HER2+ localisé, en analysant les différents protocoles thérapeutiques utilisés, leurs résultats à court et à long terme.

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 24 cas, réalisée au niveau du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 05 ans allant de janvier 2019 à décembre 2023. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'apport du traitement néoadjuvant dans le cancer du sein localisé HER2+ (chimiothérapie, thérapie ciblée anti-HER2)

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

- Sexe féminin.
- Age > 18 ans.
- Patientes présentant un cancer du sein histologiquement prouvé.
- Cancer du sein localisé.
- Absence de métastases à distance cliniques et/ou radiologique.
- Surexpression de la protéine HER2+: soit un score 3 à l'Immunohistochimie, ou Score 2 avec FISH /CISH positif.
- Patientes ayant bénéficiées du traitement néoadjuvant

2. Critères d'exclusion :

- Patientes dont les dossiers médicaux sont incomplets
- Cancer de sein métastatique.
- Cancer du sein ne surexprimant pas l'HER2.
- Patientes n'ayant pas bénéficié du traitement néoadjuvant

III. Recueil et nature des données :

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (cf. Annexe 1). Cette fiche a été renseignée pour chaque patiente incluse lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données épidémiologiques (nom, âge, sexe...)
- Les données cliniques
- Les données paracliniques
- Les données anatomopathologiques
- Les données thérapeutiques et évolutives.

IV. Saisie et analyse des données :

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence du cancer du sein localisé HER 2+ :

Entre janvier 2019 et décembre 2023, le service d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès a recensé **289 cas de cancer du sein**. Parmi eux, **36 cas** correspondaient à des cancers du sein localisés **HER2 positifs**, soit **12,4 %** de l'ensemble.

Sur ces 36 patientes, **31 ont reçu un traitement néoadjuvant (10,7%)**. Toutefois, **seulement 24 dossiers étaient exploitables**, ce qui correspond à **66,7 %** des patientes atteintes de cancer du sein localisé HER2 positif.

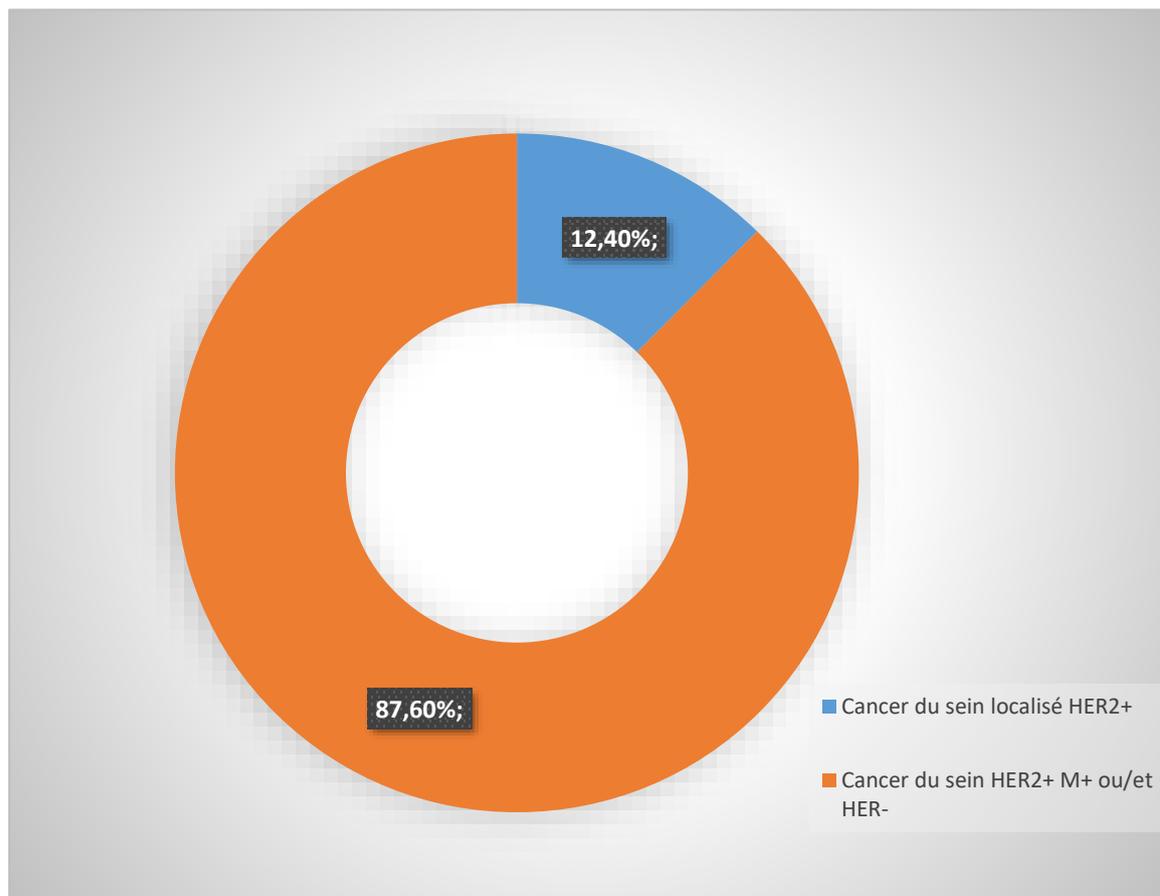


Figure 1 : Fréquence du cancer du sein localisé HER2+ par rapport à d'autre cancer du sein.

2. L'âge :

L'âge moyen dans notre série est de 56,3 ans avec des extrêmes de 24 ans et de 75 ans. Les patientes d'un âge entre 50 et 59 ans représentent 47,22% des cas dans notre étude.

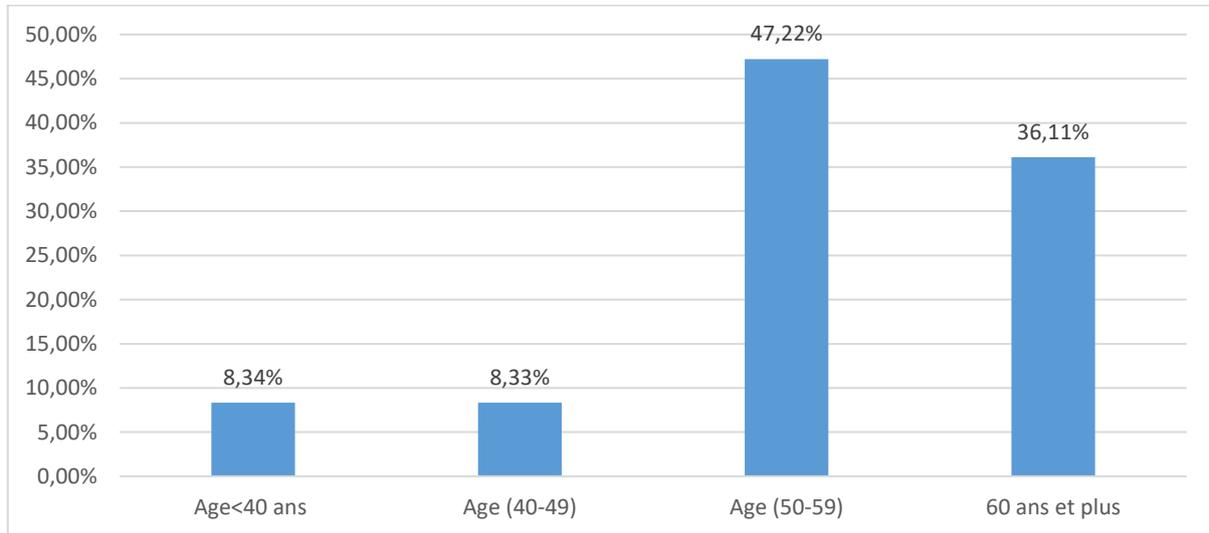


Figure 2 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

3. Origine géographique et résidence :

Les patientes sont originaires de différentes villes et régions, avec une prédominance urbaine (Errachidia–Meknes–Khenifra...) estimée à 61%.

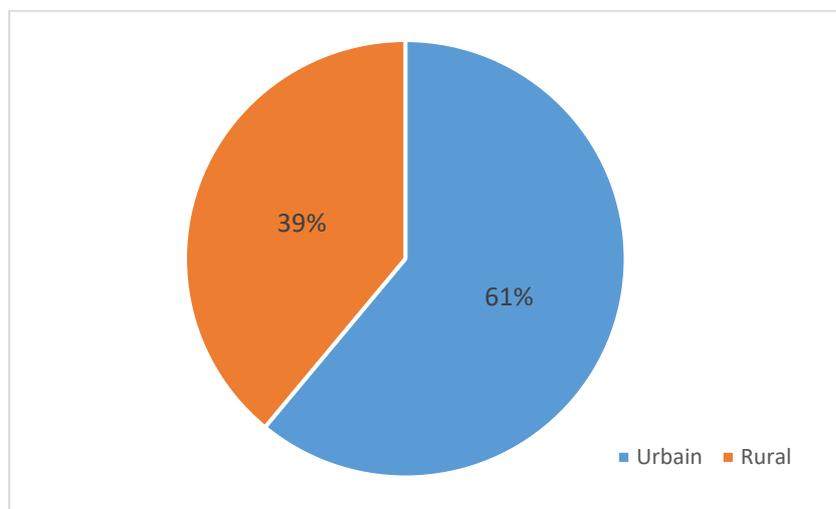


Figure 3: Répartition des patientes selon l'origine géographique

4. La situation familiale :

Sur l'ensemble des 24 patientes, 66 % étaient mariées, 19 % célibataires, et 14 % avaient un autre statut matrimonial (veuves, divorcées, etc.). (Figure4)

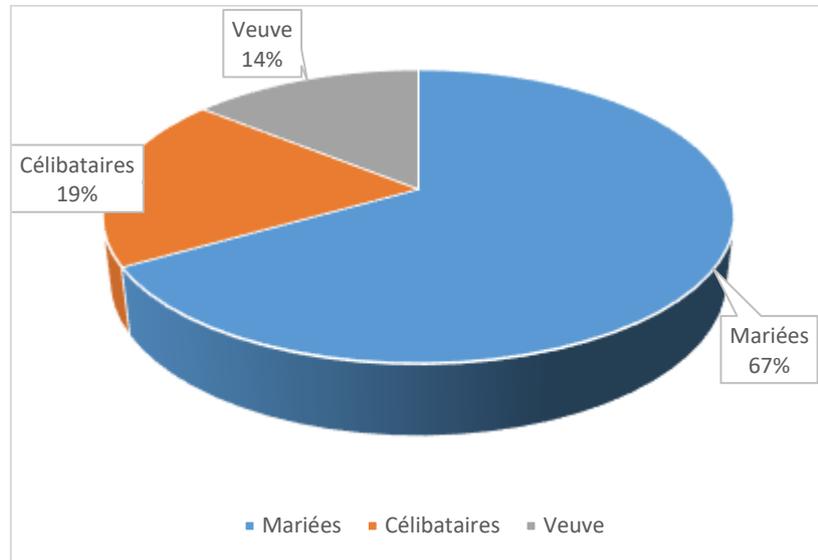


Figure 4: Répartition des patientes selon le statut familial

5. Age des premières règles :

L'âge moyen à la ménarche était de 12,3 ans, avec des extrêmes allant de 9,5 ans à 15 ans .Ce paramètre n'a pas été retrouvé chez 8 de nos patientes.

6. Statut hormonal et âge de la ménopause :

Les patientes ménopausées représentaient 45,8% des cas (11 patientes).

L'âge de survenue de la ménopause variait entre 39 ans et 60 ans, avec un âge moyen de 48 ans.

Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 13 des cas soit 54,2%.

7. Parité :

Le tableau suivant représente la fréquence et le pourcentage de parité chez la population étudiée.

Parité	Fréquence	Pourcentage
Les nullipares	9	36%
Paucipares (≤ 2 enfant)	4	16%
Multipares (3-4 enfants)	7	28%
Grande multipares (> 4 enfants)	4	20%
Total	24	100%

Tableau 1 : Répartition des patientes selon la parité

Dans l'échantillon étudié, les femmes nullipares représentaient 36 %, Tandis que les patientes multipares représentaient 28 % soulignant leurs rôles significatifs dans l'analyse des caractéristiques cliniques, biologiques et des risques associés au cancer.

8. Allaitement :

9 Patientes étaient allaitantes, soit 37,5%, on note l'absence d'allaitement maternel chez 15 patientes, soit 62,5%

9. Prise de contraception orale :

Dans notre étude, la prise de contraception orale a été retrouvée chez 20,8% des patientes (5 cas), cette prise était absente ou non documentée chez 79,2% des femmes (19 cas).

10. Les antécédents :

10.1. Les antécédents gynéco-mammaire :

10.1.1. Antécédents personnels :

L'analyse des dossiers médicaux a permis d'identifier :

- 3 patientes présentant un antécédent personnel de cancer du sein, soit 12,5 % des cas ;
- 1 patiente ayant un antécédent de cancer de l'endomètre, représentant 4,1 % des cas ;

11. Les antécédents Familiaux :

Selon les données recueillies lors de l'interrogatoire, des antécédents familiaux de cancer du sein ont été rapportés dans 3 cas, soit 12,5 % de l'échantillon étudié :

1 patientes soit (4,1%) rapportaient des antécédents au premier degré (mère, sœur, fille, père) ;

2 patientes soit (8,3%) rapportaient des antécédents au deuxième degré (tante, grand-mère).

11.1. Les autres antécédents médicaux et chirurgicaux :

Le tableau ci-dessous synthétise les antécédents médicaux et chirurgicaux des patientes incluses dans l'étude, tels qu'ils ont été extraits des dossiers médicaux et des données cliniques disponibles.

Antécédents médicaux	Antécédents chirurgicaux
-Diabète : 4 cas (16,6 %)	-Cholécystectomie : 2 cas (8,2%)
-Hypertension artérielle (HTA) : 5 cas (20 %)	-Goitre : 1 cas (4,1%)
-Rhumatisme articulaire : 01 cas (4,1%)	-Appendicectomie : 1 cas (4,1%)
- Asthme : 01 cas (4,1%)	- Chirurgie cardiaque : 1 cas (4,1%)
- cardiopathie : 02 cas (8,2%)	
- La goutte : 01 cas (4,1%)	

Tableau 2:Les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux

II. Les aspects cliniques du cancer du sein HER2+ :

1. Délai de consultation :

L'intervalle de diagnostic a pu être précisé chez 21 patientes. Parmi elles, 33 % (soit 7 patientes) ont consulté après un délai supérieur à 6 mois suivant la constatation de l'anomalie mammaire (figure n°5).

Par ailleurs, 40 % des patientes (9 cas) ont consulté dans un délai compris entre 1 et 6 mois, tandis que 27 % (5 cas) ont consulté dans le 2 mois suivant la découverte de l'anomalie.

Le délai moyen de consultation était de 4,5 mois, avec des extrêmes allant de 10 jours à 4 ans.

Ce retard diagnostique peut être attribué à divers facteurs, notamment des difficultés d'accès aux structures de soins, un manque de sensibilisation, ou encore des perceptions erronées quant à la gravité des symptômes.

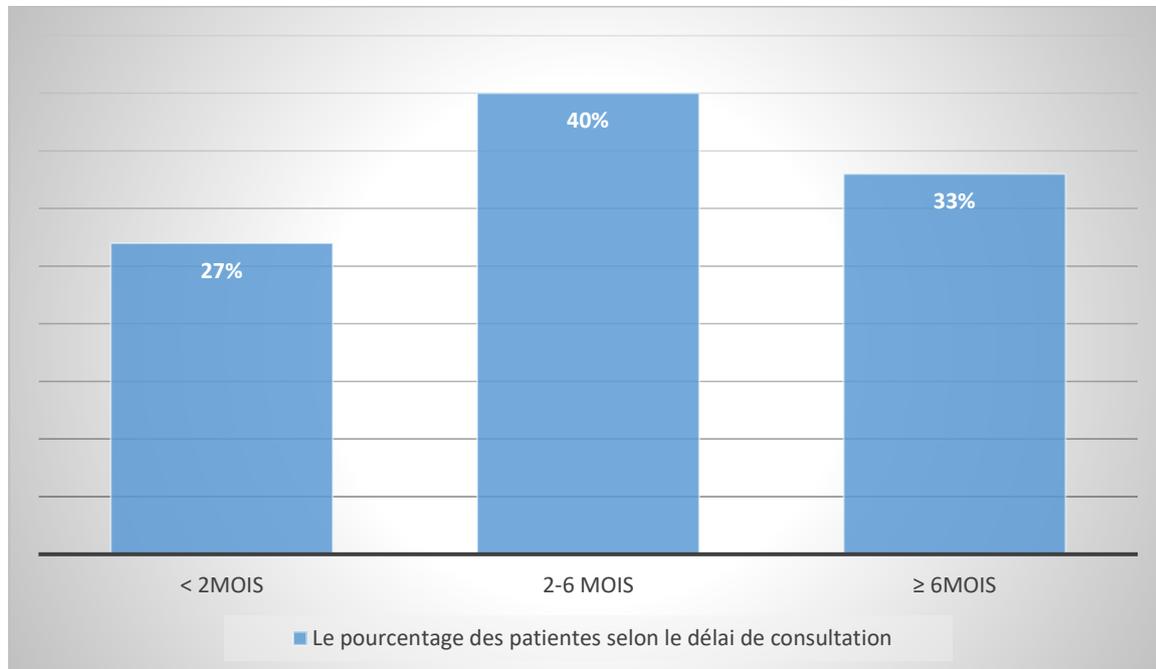


Figure 5:Répartition des délais de consultation des patientes atteintes du cancer du sein localisé HER2+

2. Circonstances de découverte du cancer :

Dans notre série composée de 24 patientes atteintes de cancer du sein localisé HER2+, le mode de révélation le plus fréquemment observé était la présence d'un nodule mammaire palpable, retrouvé chez 13 patientes (54 %). Une adénopathie axillaire isolée a constitué le mode de présentation initiale chez 4 patientes (16 %), tandis que des modifications cutanées ou mamelonnaires (telles qu'une rétraction du mamelon ou un épaissement de la peau) ont été rapportées chez 2 patientes (8,3 %), et une mastite a été rapportées chez 5 patientes. D'autre mode de révélation comme la douleur et le dépistage précoce ont été rapportées chez 5 patientes.

Mode de révélation	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Nodule mammaire palpable	11	52 %
Adénopathie axillaire isolée	4	12%
Modifications cutanées (aspect peau d'orange)	2	12%
Signes inflammatoires	5	20.8 %
Autres modes (Dépistage–Douleur...)	2	12%
Total	24	100 %

Tableau 3 : Modes de révélation du cancer du sein localisé HER2+ dans notre série

3. Le siège de la tumeur :

Dans notre série, le sein droit était le plus fréquemment atteint, avec 14 cas représentant 58,4 % des patientes, contre 10 cas pour le sein gauche, soit 41,6 %.

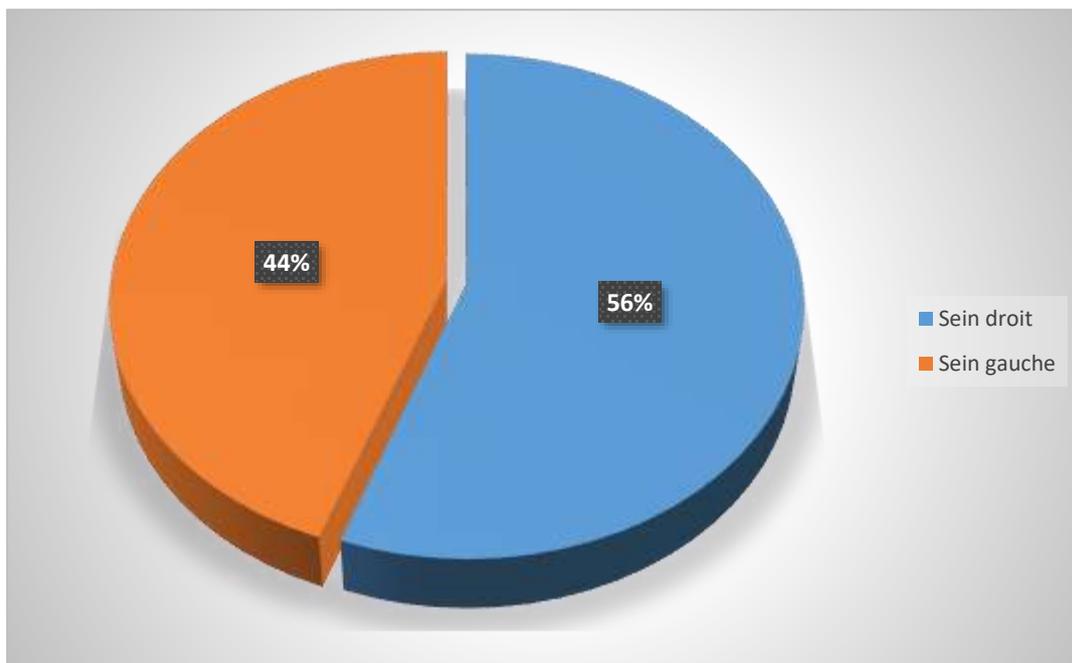


Figure 6. Côté d'atteinte mammaire dans les cancers du sein localisés HER2+

La localisation tumorale par quadrant a pu être précisée chez 22 patientes, soit 88,8 % de la population étudiée. Parmi celles-ci, les tumeurs situées dans le quadrant supéro-externe étaient les plus fréquentes, représentant 56 % des cas.

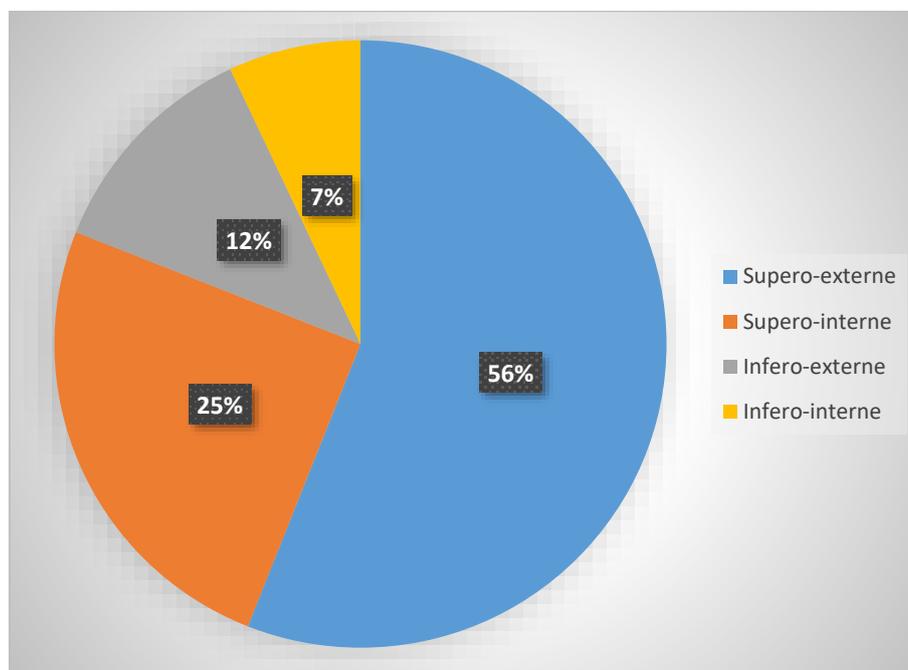


Figure 7 : Localisation tumorale selon les quadrants mammaires

4. Taille clinique de la tumeur :

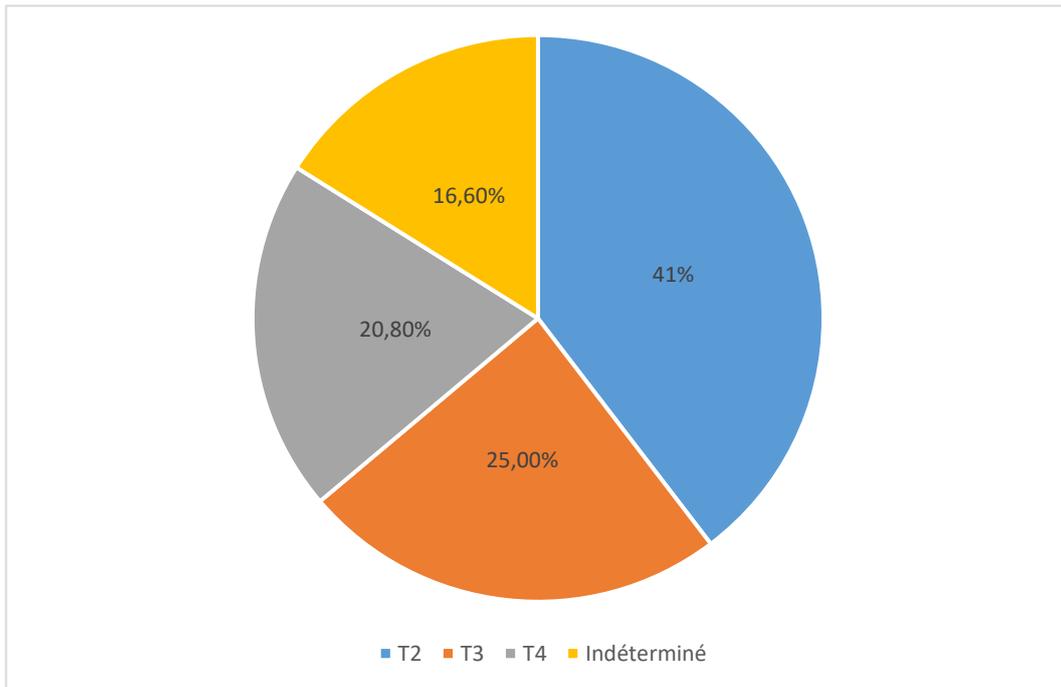
La taille tumorale a pu être estimée cliniquement chez la majorité. En termes de classification TNM, la répartition des tailles des nodules est la suivante :

- **T2 (nodule de 2 à 5 cm) :** Ce stade a été observé chez 10 patientes, soit 41 %.
- **T3 (nodule > 5 cm sans extension à la paroi thoracique ou cutanée) :** Identifié chez 6 patientes, soit 25 %.
- **T4 (nodule > 5 cm avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau, ou présence de nodules satellites ipsilatéraux) :** Observé

chez 5 patientes, soit 20,8 %.

- **Taille tumorale non déterminée** : Chez 3 patientes (12,5 %), la taille de la tumeur n'a pas pu être évaluée cliniquement, rendant la classification TNM imprécise.

Nous avons noté dans notre série la prédominance du stade cT2.



5. Aires ganglionnaires :

L'examen clinique a objectivé la présence des adénopathies axillaires chez 6 patientes soit 24% de l'ensemble des cas étudiés dans notre série.

III. Examens paracliniques :

1. Echo-mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie, complétée par une échographie mammaire si nécessaire. Selon la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), 68 % des lésions détectées à la mammographie étaient classées ACR 5, tandis que 32 % étaient classées ACR4.

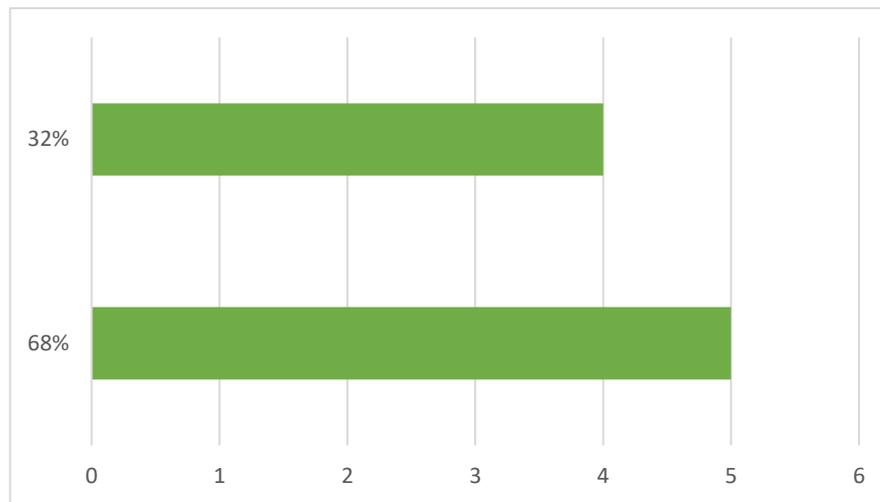


Figure 8: répartition des cas selon la classification ACR

2. Biopsie mammaire :

Technique	Fréquence	Pourcentage
Microbiopsie	22	91,6%
Macrobiopsie	2	8,4%
Total	25	100%

Dans notre étude, une microbiopsie a été réalisée chez 22 patientes (91,6%). Une Macrobiopsie a été effectuée chez 3 patientes (8,4 %),

3. Bilan d'extension:

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et d'une scintigraphie osseuse. Ces examens n'ont révélé ni métastase ni localisation secondaire. De plus, un PET scan a été réalisé chez 2 patientes, sans mise en évidence de métastases.

4. Le type histologique :

Le type anatomopathologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant de type non spécifique (NOS), représentant 78 % des cas (19 patientes). Le carcinome lobulaire infiltrant était retrouvé dans 16 % des cas (4 patients), tandis que les autres types histologiques regroupaient le reste des cas.

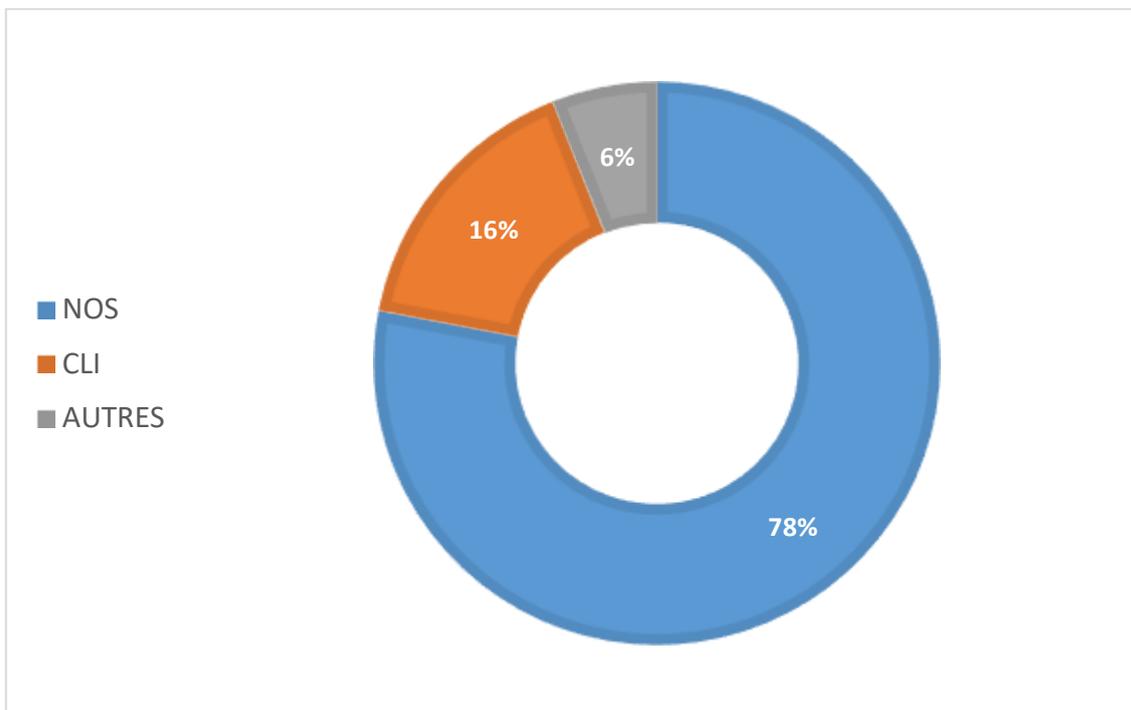


Figure 9 : Représentation graphique des types histologiques.

5. Grade histologique de SBR :

Dans cette série, la majorité des tumeurs présentaient un grade élevé selon la classification SBR, avec 38 % de grade 3 (9 patientes) et 45 % de grade 2 (11 patientes). En revanche, les tumeurs bien différenciées (grade 1) ne représentaient que 4 cas.

Ces données soulignent la prédominance des formes histologiquement agressives dans notre population.

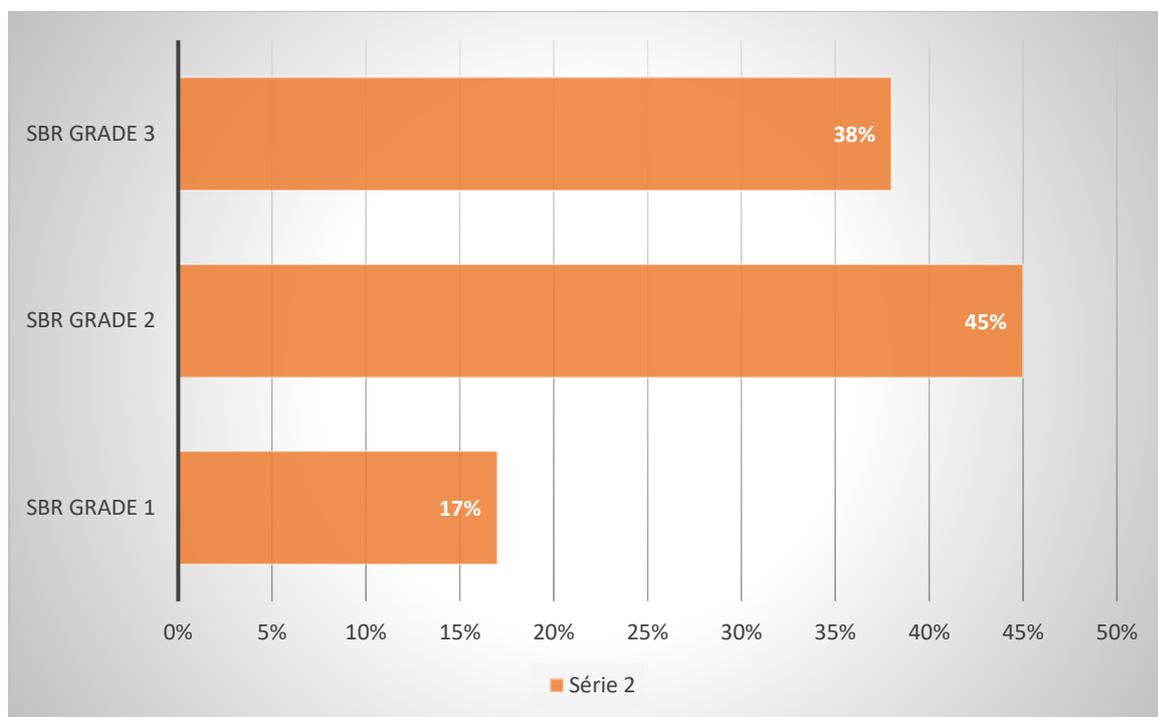


Figure 10: répartition selon le grade SBR.

6. Marqueur de prolifération Ki67 :

L'index de prolifération Ki-67 a été évalué par technique immunohistochimique chez toutes les patientes de notre série, composée de 24 patientes. Parmi celles-ci, 52,3 % des patientes (soit environ 13 patientes) avaient un taux compris entre 15 % et 30 %. Par ailleurs, 23,8 % des patientes (soit environ 6 patientes) avaient un taux inférieur ou égal à 15 %.

Nous avons trouvé chez les 6 patientes restées un taux supérieur à 30%.

7. Les récepteurs hormonaux :

Dans notre série de 24 patientes, 10 patientes soit 42 % sont négatifs aux récepteurs hormonaux, tandis que 14 patientes soit 58% présentent au moins un type de récepteur (œstrogène ou progestérone).

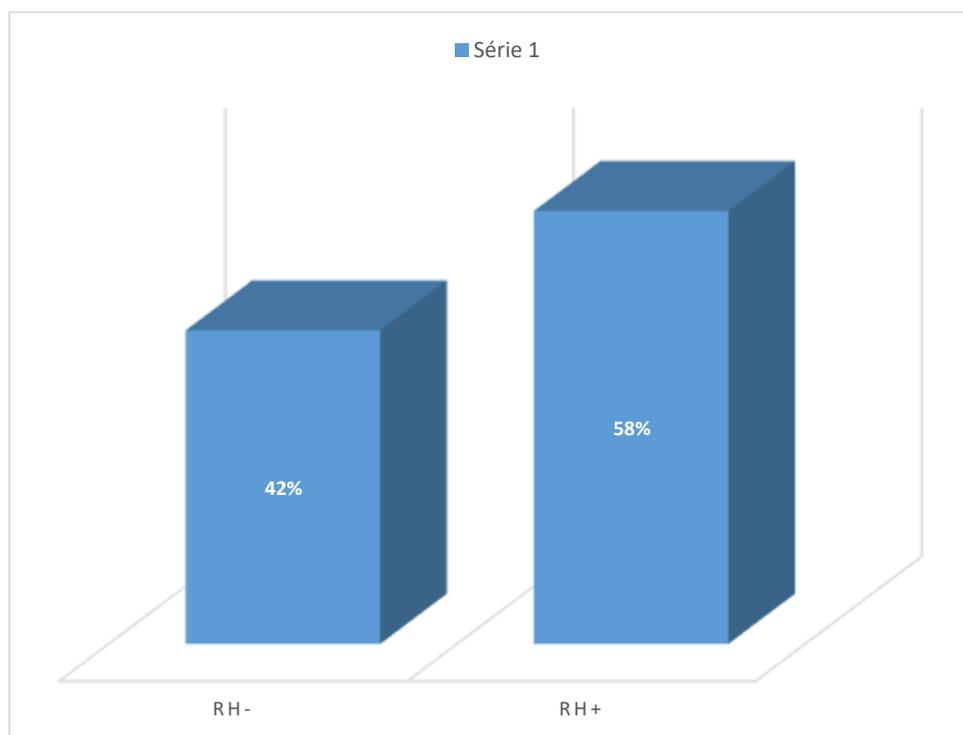


Figure 11 : Répartition des patientes en fonction de positivité ou de négativité des récepteurs hormonaux

8. Statut de l'oncogène HER2 :

Dans notre étude Le statut HER2 a été recherché chez 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 positif via un examen par immunohistochimie (IHC) chez 22 patientes, soit 91% de la population étudiée. Un test supplémentaire par méthode d'hybridation « in situ » par fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 8% (2 patientes) chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+.

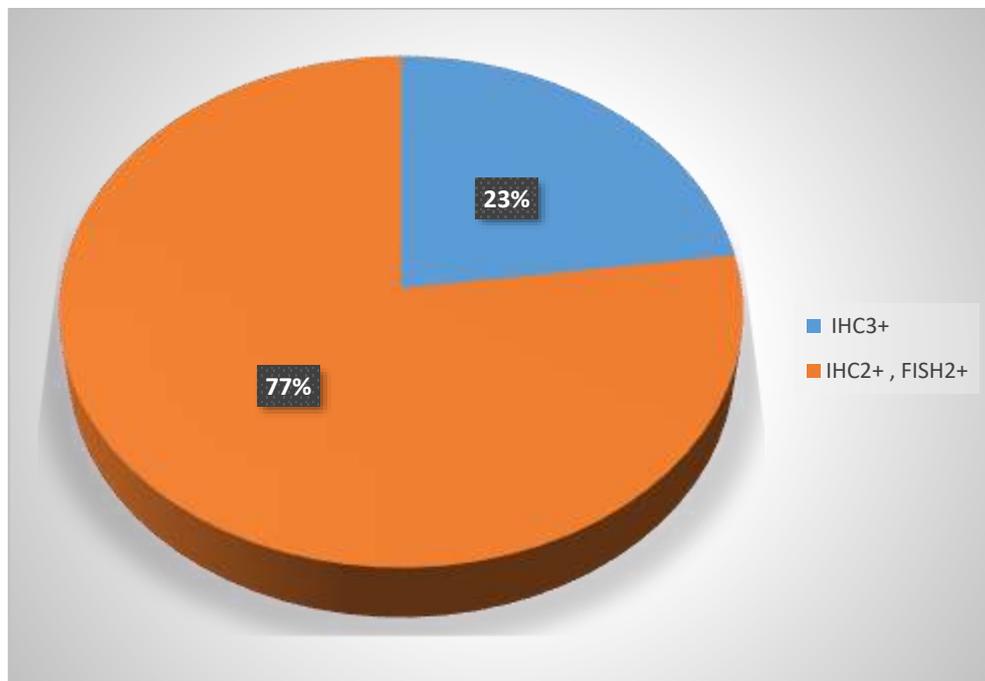


Figure 12: répartition selon la surexpression de HER2

IV. Le traitement :

1. Bilan prétraitement :

1.1. Bilan clinique général

Un examen physique complet est essentiel pour évaluer l'état général du patient, rechercher d'éventuels signes de métastases, et identifier toute complication préexistante ou comorbidité. Il est également important de recueillir un historique médical détaillé, notamment en ce qui concerne les antécédents cardiovasculaires (en raison des risques liés au trastuzumab), les antécédents d'allergies ou d'hypersensibilité, ainsi que les traitements antérieurs qui pourraient influencer la prise en charge.

1.2. Bilan biologique

Toutes les patientes de notre série ont bénéficié d'un bilan biologique composé de :

Hémogramme : Permet de mesurer les taux de globules rouges, blancs et plaquettes. Une myélosuppression est fréquente avec la chimiothérapie, et cette analyse est cruciale pour surveiller la réponse du patient au traitement.

Tests de la fonction rénale :

Créatinine sérique et clairance de la créatinine sont nécessaires pour évaluer la fonction rénale, surtout en cas d'utilisation de carboplatine, qui peut entraîner une toxicité rénale.

Tests de la fonction hépatique :

Mesure de la bilirubine totale, des transaminases (AST, ALT) et des phosphatases alcalines pour apprécier la fonction hépatique du patient.

Bilan cardiaque :

Un échocardiogramme ou une scintigraphie cardiaque est nécessaire pour évaluer la fonction cardiaque avant de commencer le traitement avec trastuzumab (Herceptine) et pertuzumab (Perjeta), car ces médicaments peuvent entraîner des toxicités cardiaques. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) doit également être mesurée, car une FEVG inférieure à un seuil donné (par exemple, 50 %) pourrait indiquer la nécessité d'une surveillance plus étroite ou d'un arrêt du traitement.

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un électrocardiogramme, et toutes présentent une FEVG supérieure à 50 %

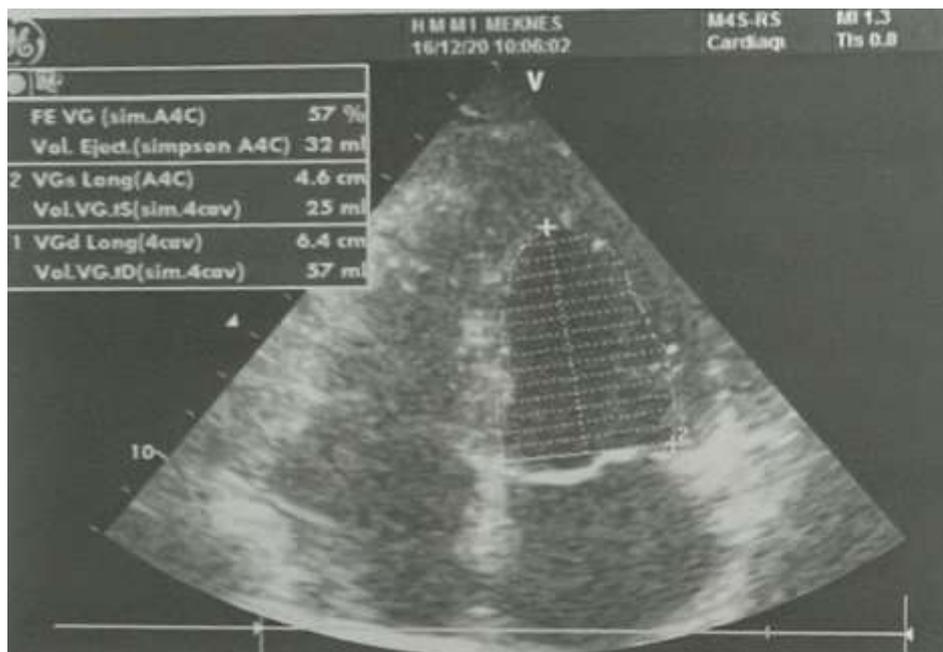


Figure 13:Image d'un ETT d'une patiente de notre série

1.3. Bilan de coagulation :

Les tests de coagulation, tels que le temps de prothrombine (TP), l'INR TCA, sont importants, surtout si le patient présente un risque accru de saignement ou s'il reçoit des médicaments susceptibles d'affecter la coagulation.

2. Chimiothérapie néoadjuvante :

2.1. Le protocole de la chimiothérapie néoadjuvante :

Dans notre série de 24 patientes atteintes de cancer du sein localisé HER2-positif ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant, la chimiothérapie était à base de taxane , avec ou sans anthracyclines, associés à un double blocage anti-HER2 par trastuzumab et pertuzumab, un nombre de cures variant entre 6 et 8, espacées de 3 semaines chacune est le plus utilisé.

Le protocole **TCHP** est utilisé en traitement néoadjuvant chez les patientes HER2-positives, a été administré à **75%** des patientes, soit **18 patientes**, sur une durée d'environ 18 semaines, correspondant à 6 cycles espacés de 3 semaines.

Ce protocole est composé de quatre molécules principales le docétaxel, le carboplatine, le trastuzumab et le pertuzumab.

Le docétaxel : est un agent chimiothérapeutique de la famille des taxanes, qui agit en inhibant la dépolymérisation des microtubules, entraînant l'arrêt de la mitose ; il est généralement administré à la dose de **75 mg/m² en perfusion IV toutes les 3 semaines**.

Le carboplatine :est un agent alkylant de la famille des sels de platine, qui provoque des lésions de l'ADN empêchant la division cellulaire ; il est administré selon une **dose calculée par l'aire sous la courbe (AUC) 6**, toutes les 3 semaines également.

Le trastuzumab (Herceptin) :est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement le récepteur HER2 ; en néoadjuvant, il est administré à une dose de **8 mg/kg en dose de charge**, suivie de **6 mg/kg toutes les 3 semaines**.

Enfin, le **pertuzumab** : est un anticorps monoclonal anti-HER2 qui bloque la dimérisation des récepteurs HER2/HER3, renforçant l'effet du trastuzumab ; il est administré à une **dose initiale de 840 mg**, puis **420 mg toutes les 3 semaines**. L'ensemble de ces molécules est administré de manière concomitante, habituellement sur une durée de **6 cycles** avant la chirurgie.

Un délai de 3 à 4 semaines est généralement observé avant la chirurgie, afin de permettre une récupération optimale de l'organisme.

D'autres schémas thérapeutiques ont également été utilisés :

- AC suivies de Paclitaxel chez 8,3% des patientes .

- FEC suivies de Docetaxel chez 16,7 % des patientes, soit 4 patientes.

- Le protocole AC-paclitaxel associe une phase initiale avec doxorubicine (Adriamycine) à 60 mg/m² et cyclophosphamide à 600 mg/m², administrés toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivie d'une phase avec taxane (75 à 100 mg/m²), trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg, puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines) et pertuzumab (840 mg en dose de charge, puis 420 mg toutes les 3 semaines) pendant 4 cycles également.

- Le protocole FEC-Docétaxel commence par 3 à 4 cycles de FEC (association de 5-fluorouracile à 500 mg/m², épirubicine à 100 mg/m², et cyclophosphamide à 500 mg/m²) toutes les 3 semaines, suivis de docétaxel (75 à 100 mg/m²) trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg, puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines) et pertuzumab (840 mg en dose de charge, puis 420 mg toutes les 3 semaines) pendant 4 cycles également.

Protocoles	Nombre de patientes	Taux
TCPH	18	75 %
AC + Paclitaxel + H + P	2	8 %
FEC 100 + Docetaxel + H + P	4	17 %

2.2. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante a été évaluée chez 24 patientes. Une réponse histologique complète a été observée chez 15 patientes, soit 61 %, tandis qu'une réponse histologique partielle a été notée chez 9 patientes, représentant 39 %

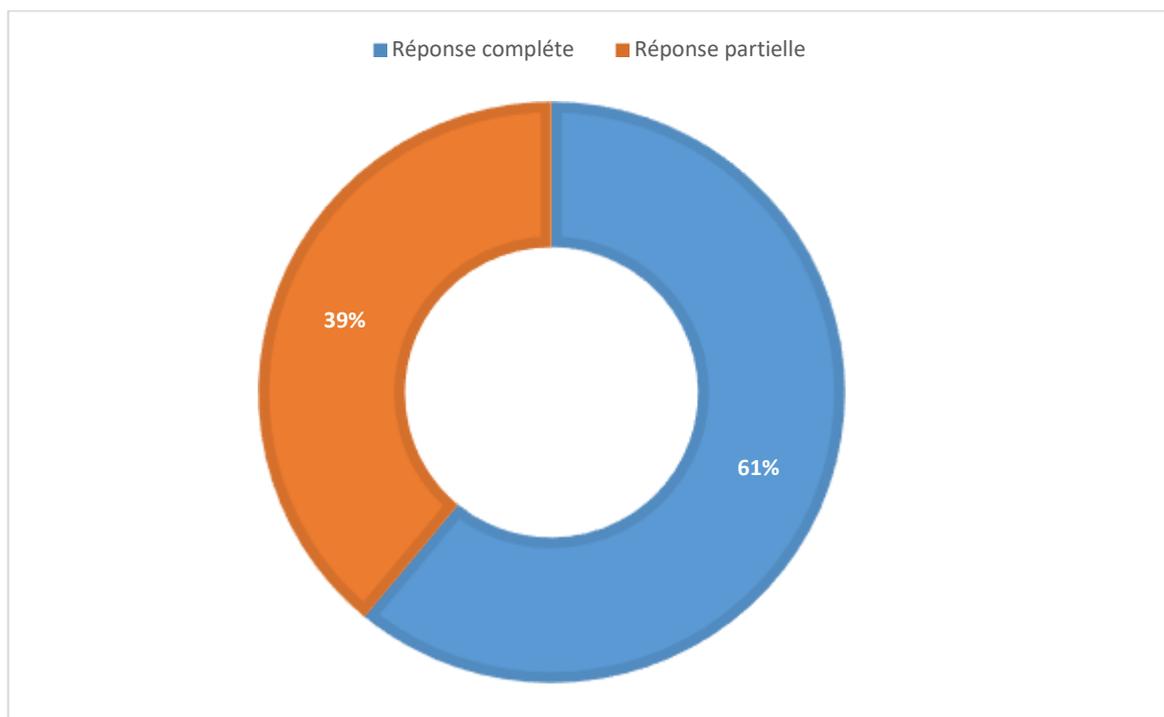


Figure 14 : Diagramme représentant le taux de réponse histologique à la chimiothérapie.

2.3. Toxicité de la chimiothérapie :

Les médicaments cytotoxiques possèdent un index thérapeutique étroit, ce qui signifie que leurs effets indésirables résultent principalement de leur action sur les cellules normales, et non spécifiquement sur les cellules tumorales. En effet, les altérations cellulaires qu'ils provoquent ne sont pas exclusives aux cellules cancéreuses. Les tissus les plus touchés sont ceux présentant un fort potentiel prolifératif, tels que la moelle osseuse, entraînant des complications comme l'anémie, la thrombopénie, la leucopénie ou la pancytopenie, ainsi que la muqueuse digestive, qui peut être affectée par des phénomènes comme la mucite, la stomatite ou la diarrhée.

Parmi les 24 patientes ayant reçu un traitement chimiothérapeutique néoadjuvant, 29 % (soit 7 patientes) ont présenté une toxicité hématologique, 12,5 % (soit 3 patientes) ont souffert de toxicité digestive, et 21 % (soit 5 patientes) ont développé des toxicités cutanéomuqueuse. En outre, 4,1 % (soit 1 patiente) a présenté une toxicité neurologique. Ces toxicités sont souvent limitantes en termes de dose et peuvent engendrer des complications graves.

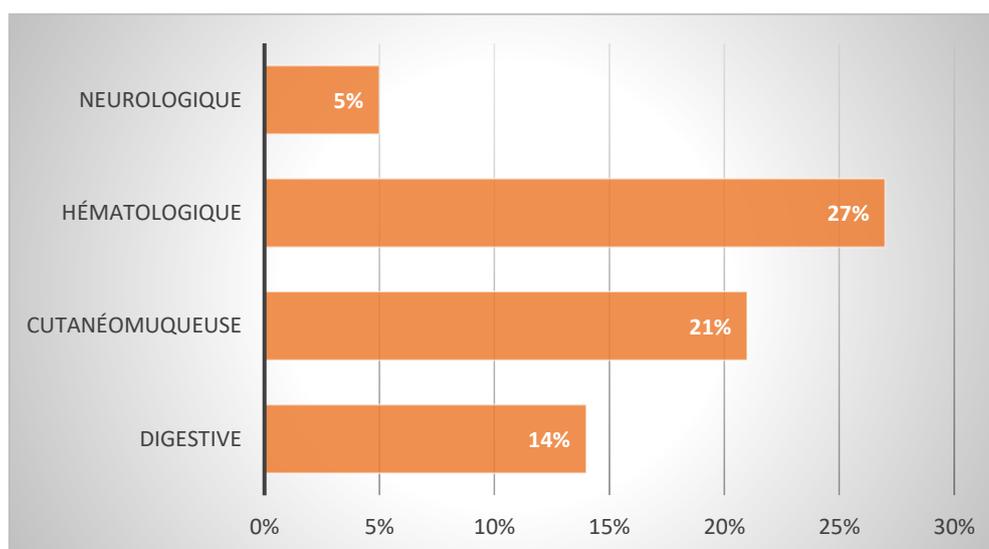


Figure 15 : Répartition des patientes selon le type de toxicité secondaire à la chimiothérapie néoadjuvant

3. Hormonothérapie :

Une hormonothérapie a été prescrite chez 14 patientes, soit 100% des patientes RH+ et 58% des patientes de notre série.

L'hormonothérapie était à base d'anti-œstrogènes Antagoniste des récepteurs des œstrogènes (modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes ou SERM) ou d'anti-aromatases inhibe l'enzyme **aromatase**, qui est responsable de la production d'œstrogènes dans le corps, particulièrement dans les tissus périphériques comme la graisse et le foie. En inhibant cette enzyme il réduit les niveaux d'œstrogènes circulants, ce qui ralentit la croissance des cellules tumorales qui dépendent de l'œstrogène.

4. Chirurgie

Dans notre série de 24 patientes ayant reçu un traitement chimiothérapeutique néoadjuvant, 42% d'entre elles (soit 10 patientes) ont subi une tumorectomie, tandis que 58 % (soit 14 patientes) ont bénéficié d'un traitement radical (Intervention de patey) (figure 17)

La décision de recourir à une mastectomie plutôt qu'à une tumorectomie après un traitement néoadjuvant pour un cancer du sein HER2+ localisé dépend de plusieurs facteurs cliniques et histopathologiques. Notamment,

– **la réponse tumorale au traitement néoadjuvant** : Une réponse pathologique complète (absence de cancer invasif dans le sein et les ganglions) est un facteur favorable à la tumorectomie.

–**Caractéristiques tumorales** : La présence de microcalcifications, la multifocalité, le grade histologique élevé, et le stade tumoral initial (cT3 ou

cT4) sont des facteurs qui peuvent orienter vers une mastectomie

–Les Critères esthétiques et personnels.

–La tumorectomie est techniquement impossible

4.1. La Mastectomie radicale + Curage ganglionnaire :intervention de Patey

L'intervention de Patey implique l'ablation de la glande mammaire, des ganglions lymphatiques axillaires et de la graisse environnante. Cependant, contrairement à la mastectomie radicale de Halsted, qui enlève également le muscle pectoral majeur, la chirurgie de Patey préserve ce muscle, ce qui permet de réduire les complications liées à la reconstruction de la paroi thoracique et de préserver certaines fonctions musculaires.

1– Les étapes principales de l'intervention sont :

Anesthésie générale : L'intervention est réalisée sous anesthésie générale, assurant une analgésie et une immobilisation complètes du patient.

Voie d'abord : Une incision est effectuée au niveau de la paroi thoracique, le plus souvent en position oblique ou horizontale, en fonction de la localisation tumorale et des impératifs oncologiques et esthétiques.

Mastectomie et curage axillaire : Résection en monobloc de la glande mammaire avec le fascia du grand pectoral, associée à un curage ganglionnaire axillaire de niveaux I et II, incluant le tissu adipeux et lymphatique de l'aisselle.

Préservation du muscle pectoral majeur : Le muscle pectoral majeur est systématiquement conservé, contrairement à la technique de Halsted. Le petit pectoral peut être réséqué si nécessaire pour un curage étendu (niveau III).

Fermeture : Mise en place éventuelle de drains aspiratifs, puis suture plan par plan de la paroi thoracique. Une reconstruction mammaire immédiate peut être envisagée selon les indications oncologiques et les souhaits de la patiente.

Après l'intervention, une consultation post-opératoire est généralement prévue deux à trois semaines plus tard pour vérifier la cicatrisation et discuter des résultats histologiques. Selon ces résultats, des traitements complémentaires tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie peuvent être envisagés.

4.2. La Tumorectomie + Curage ganglionnaire : chirurgie conservatrice

La tumorectomie, également appelée chirurgie mammaire conservatrice, consiste à retirer la tumeur mammaire avec une marge de tissu sain tout en préservant le reste du sein.

1. Les étapes principales de l'intervention sont :

❖ Anesthésie générale :

L'opération se déroule sous anesthésie générale pour assurer le confort et l'immobilisation complète de la patiente.

❖ Voie d'abord :

Une incision est réalisée au niveau de la peau recouvrant la tumeur. L'emplacement et la forme de l'incision sont choisis en fonction de la localisation tumorale, des objectifs esthétiques et de la possibilité de reconstruction immédiate.

❖ Exérèse de la tumeur :

La tumeur est retirée avec une marge de sécurité de tissu mammaire sain autour d'elle. Cette marge est analysée pour s'assurer de l'absence de cellules cancéreuses résiduelles. L'exérèse est généralement guidée par l'imagerie ou par un repérage préopératoire (fil métallique ou harpon).

❖ Curage ganglionnaire ou biopsie du ganglion sentinelle :

Selon les cas, un curage axillaire (niveaux I et II) est réalisé, ou bien une biopsie du ganglion sentinelle est pratiquée afin d'évaluer la présence de métastases ganglionnaires. Cette étape est cruciale pour le bilan d'extension et la décision thérapeutique post-opératoire.

❖ Fermeture :

La cavité opératoire est soigneusement refermée, parfois après mise en place d'un drainage aspiratif. Des techniques de remodelage mammaire (oncoplastie) peuvent être employées pour préserver la forme du sein.

❖ Suites opératoires :

Une consultation post-opératoire est planifiée dans les deux à trois semaines suivant l'intervention pour évaluer la cicatrisation, discuter des résultats histopathologiques et programmer les traitements complémentaires éventuels (radiothérapie systématique, hormonothérapie, chimiothérapie selon les facteurs pronostiques).

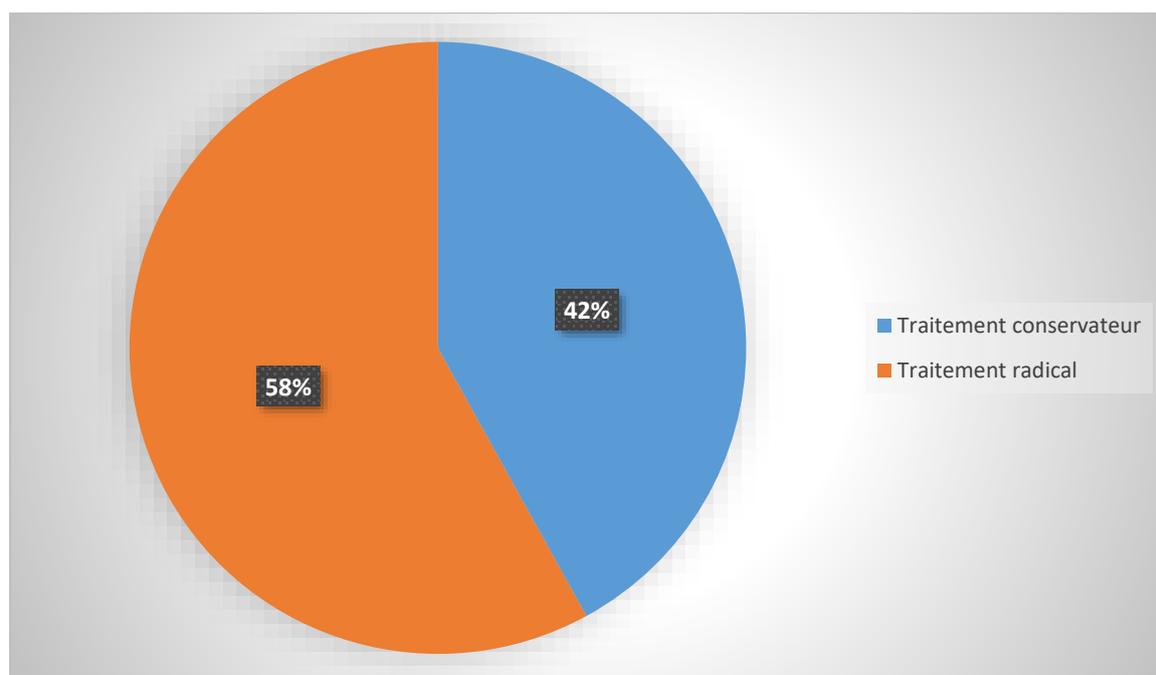


Figure 16 : Diagramme représentant le taux des patientes selon le type de traitement

5. Le traitement post-opératoire :

Le traitement post-opératoire (adjuvant) du cancer du sein localisé HER2-positif dépend étroitement de la réponse au traitement néoadjuvant (chimiothérapie associée à une thérapie anti-HER2) et du statut pathologique après la chirurgie, notamment la présence ou non de résidu tumoral.

Parmi les patientes de la cohorte, les 15 ayant obtenu une réponse pathologique complète ont poursuivi le double blocage anti-HER2 pour atteindre une durée totale de traitement d'un an.

Les 9 patientes présentant une réponse histologique incomplète ont été traitées par Trastuzumab emtansine (T-DM1) à la dose de 3,6 mg/kg, administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines, pour un total de 14 cycles.

6. La radiothérapie :

Dans notre série, la radiothérapie a été réalisée chez 15 patients soit dans 62,5% (pour les patientes ayant bénéficié du traitement conservateur)

7. Données de suivi :

L'évolution du cancer du sein chez les patientes de notre étude s'est présentée comme suit :

- ▲ 17 patientes (soit **70,75 %** des cas) sans rechutes locales ou à distance.
- ▲ 3 patientes (soit **12,5 %** des cas) avec une rechute locale.
- ▲ 2 patientes (soit **8,45 %** des cas) avec des rechutes métastatiques (cérébrale), toutes les deux sont en cours de traitement systémique.
- ▲ 2 patientes (soit **8,45 %** des cas) sont perdues de vue.

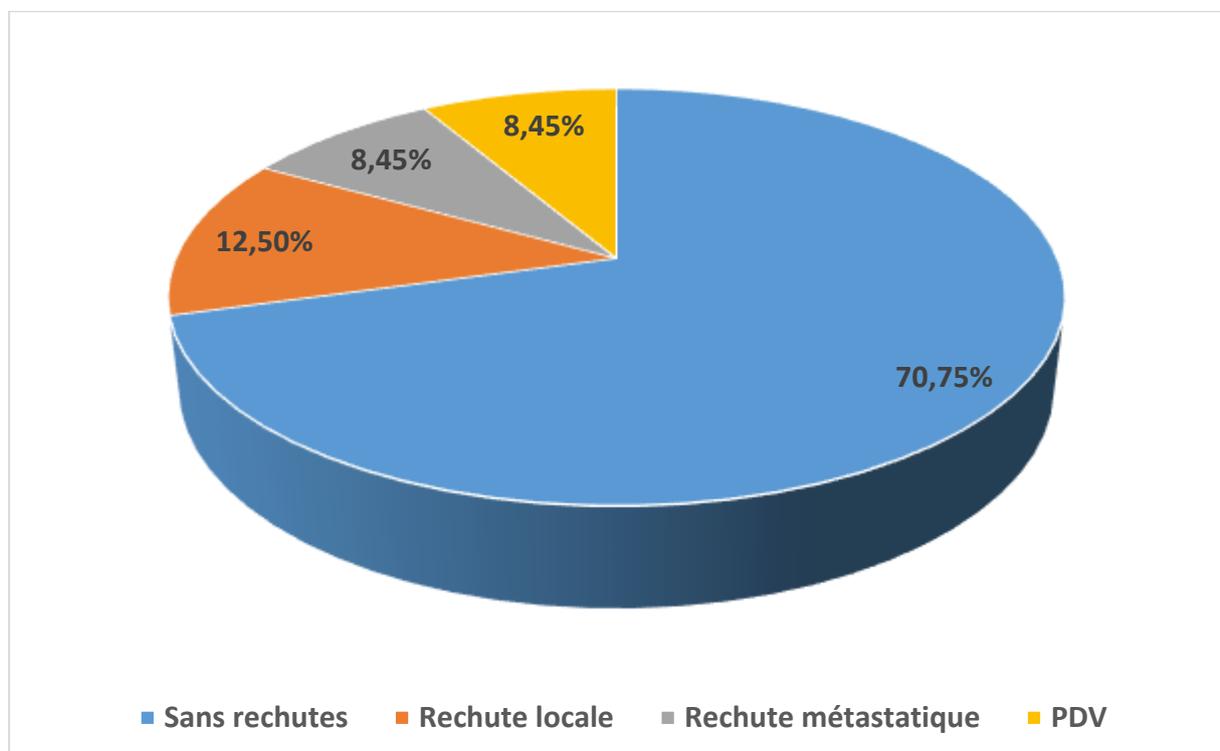


Figure 17 : Diagramme représentant l'évolution des patientes dans notre série.

DISCUSSION

I. LA DEFINITION ET LE DEVELOPPEMENT DU SEIN :

1. DEFINITION :

La glande mammaire féminine est une glande exocrine lactifère, annexée à la paroi antérieure du thorax. Son développement est sous contrôle hormonal, principalement œstrogéno-progestatif, avec une phase de croissance à la puberté et une involution physiologique à la ménopause.

Bien que présente chez l'homme et l'enfant, elle y demeure rudimentaire. Chez la femme, les seins jouent également un rôle morphologique et plastique important. Ils sont riches en récepteurs hormonaux (œstrogènes, progestérone, prolactine, etc.) ainsi qu'en innervation sensorielle, expliquant leur sensibilité et leur implication dans la réponse neuroendocrinienne.

2. DEVELOPPEMENT :

2.1. Organogénèse :

Le sein dérive principalement de l'ectoderme, à l'exception du stroma conjonctif et de la vascularisation, qui proviennent du mésenchyme sous-jacent.

À la 4^e semaine du développement embryonnaire (lorsque l'embryon mesure environ 8 mm), apparaît la crête mammaire : un épaissement ectodermique linéaire et bilatéral, s'étendant de la région axillaire jusqu'à l'aîne.[1]

Le long de cette crête se développent deux bourgeons mammaires, symétriques, situés au niveau pectoral.

À partir de la 6^e semaine, la crête mammaire régresse dans son ensemble, à l'exception des deux bourgeons pectoraux qui persistent. Ces structures évolueront pour former les aréoles vers la 10^e semaine. Cette étape marque la fin de la phase embryonnaire du développement mammaire.[1]

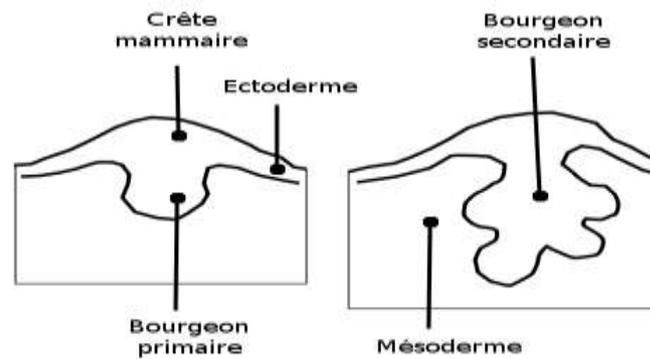


Figure 18 : Schéma de développement mammaire en intra-utérin entre 4^{ème} et 6^{ème} semaine.

Au cours du cinquième mois de développement, le bourgeon mammaire émet des prolongements solides dans le mésoderme, au nombre de 15 à 20.

Ces prolongements subissent une ramification et une dilatation progressive. Entre le septième et le huitième mois, ces structures se creusent pour former les canaux galactophores. Ces derniers s'ouvrent à l'emplacement d'une dépression qui correspondra ultérieurement à la localisation du mamelon.[1]

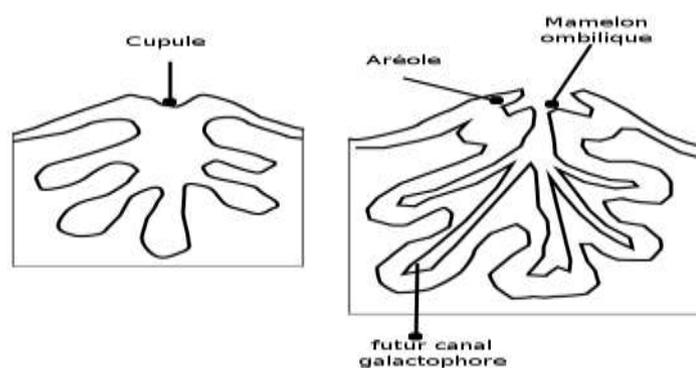


Figure 19 : Schéma de développement mammaire en intra-utérin entre 5^{ème} et 8^{ème} mois.

2.2. Morphogénèse :

La mammogénèse est influencée par plusieurs hormones :

Œstrogènes : Ils favorisent le développement des canaux galactophores.

Progestérone : Elle stimule la croissance des acini et l'hypertrophie des cellules sécrétoires et myoépithéliales.

Prolactine et hormone de croissance (GH) : Elles sont essentielles pour la transition des cellules mammaires de l'état prolifératif à l'état sécrétoire.

Les œstrogènes jouent un rôle clé en stimulant la croissance des canaux galactophores et en accentuant la pigmentation du mamelon et de l'aréole.[2]

À la naissance, les seins mesurent entre 8 et 10 mm de diamètre et pèsent chacun entre 30 et 60 centigrammes. Le tissu mammaire du nouveau-né présente une simple dichotomie des canaux galactophores. Il arrive que, quelques jours après la naissance, survienne une « crise mammaire néonatale » se traduisant par une sécrétion lactée transitoire.

Aux alentours de 9 à 10 ans, on observe une élévation du mamelon accompagnée d'un élargissement de l'aréole, correspondant aux stades S1 et S2 du développement mammaire.

Vers l'âge de 13 ans, l'aréole se soulève davantage et se pigmente progressivement ; le sein prend alors une forme piriforme, correspondant au stade S3.

Environ à 18 ans, le sein adopte une forme sphérique (stade S4), avant d'atteindre son aspect définitif à l'âge adulte (stade S5). [3]



Figure 20 : Développement mammaire selon l'échelle de Tanner

II. ANATOMIE DU SEIN :

1. Situation :

Le sein est implanté sur la paroi antérieure du thorax, s'étendant verticalement de la 3^e à la 7^e côte. Il est situé latéralement au sternum et médialement à la ligne axillaire antérieure. Sa limite inférieure est marquée par le sillon sous-mammaire, plus distinct que le sillon sus-mammaire qui délimite sa partie supérieure.[4]

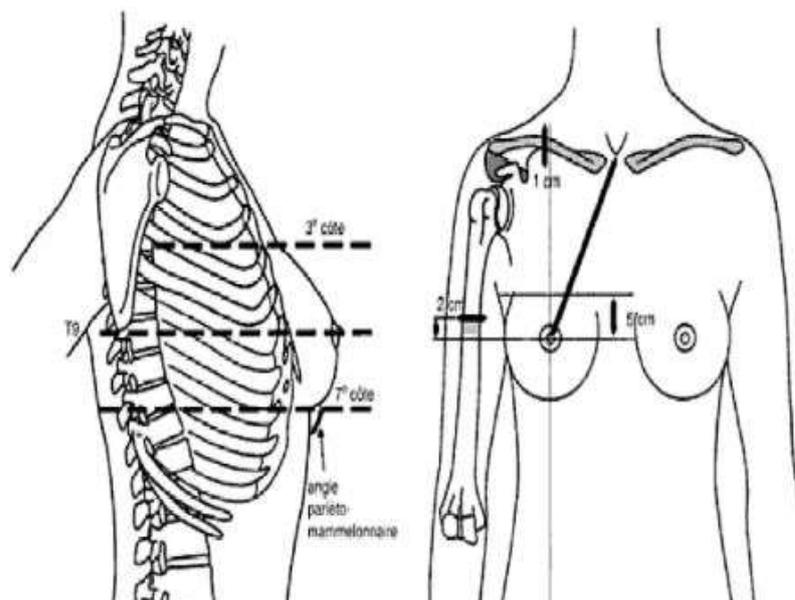


Figure 21 : Schéma montrant l'emplacement anatomique des seins

2. La Constitution :

La glande mammaire comprend l'ensemble des structures contenues dans l'enveloppe cutanée du sein. Sa composition varie d'une femme à l'autre et au cours des différentes étapes de la vie génitale. Elle est constituée en proportions variables de tissu glandulaire, de tissu conjonctif et de tissu adipeux.

2.1. Le tissu glandulaire :

La glande mammaire est une glande exocrine complexe, composée de 15 à 25 lobes, chacun drainé par un canal galactophore principal qui s'ouvre individuellement au niveau du mamelon.

Chaque lobe est subdivisé en 20 à 40 lobules, eux-mêmes constitués de 10 à 100 unités tubulo-alvéolaires ou acini, qui représentent la portion sécrétrice de la glande.

Les acini sont bordés par deux types de cellules : une couche interne de cellules épithéliales luminales, responsables de la production du lait, et une couche externe de cellules myoépithéliales, qui facilitent l'éjection du lait par contraction.

Les canaux galactophores se dilatent juste avant d'atteindre le mamelon pour former des sinus lactifères, bien que certaines études récentes remettent en question l'existence de ces sinus.

Le tissu glandulaire n'est pas réparti de manière homogène dans le sein. Il est plus dense dans le quadrant supéro-externe et le prolongement axillaire, ce qui pourrait expliquer la fréquence plus élevée des lésions malignes dans cette région.[5]

Les éléments glandulaires prédominent à la périphérie du sein, tandis

que les éléments excréteurs et le tissu conjonctif sont plus abondants dans la partie centrale.

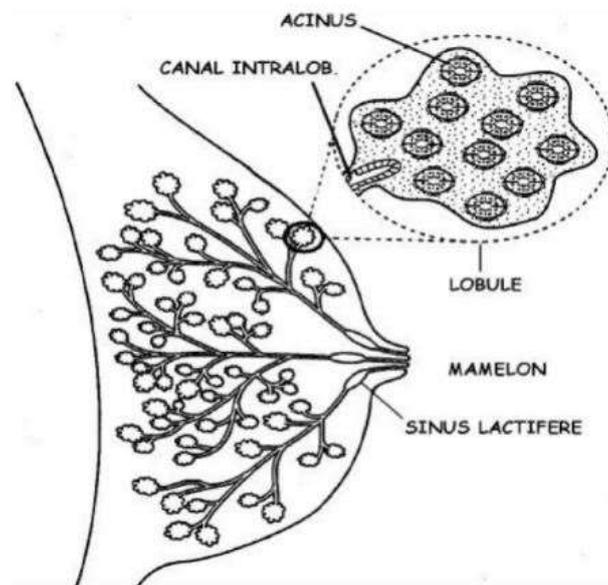


Figure 22 : Schéma montrant une coupe para-sagittale du sein

L'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL) est constituée d'un canal terminal et du lobule associé. Cette unité est particulièrement sensible aux variations hormonales et est le site d'origine de nombreuses pathologies mammaires, telles que les lésions mastosiques et les carcinomes.[6]

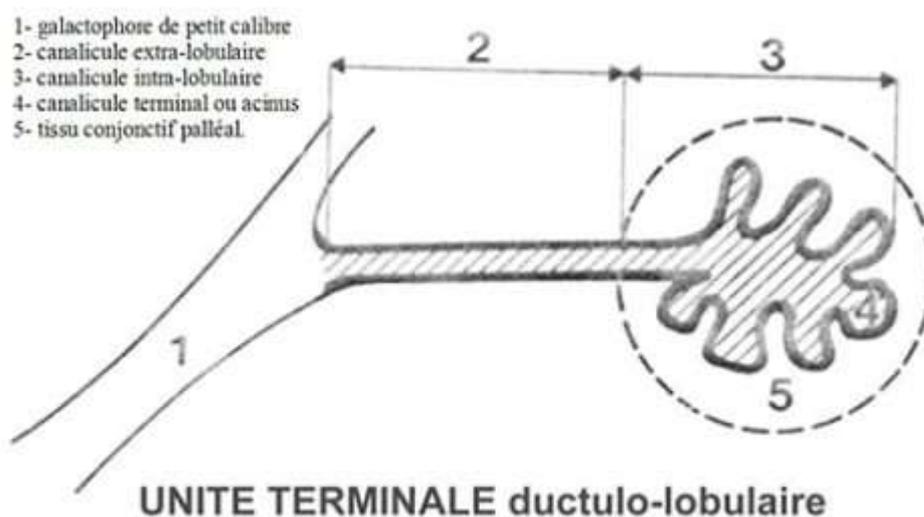


Figure 23 : Schéma de l'unité ducto-lobulaire

2.2. Le tissu conjonctif :

À la face antérieure de la glande mammaire, des septa conjonctifs, appelés ligaments de Cooper (ou ligaments suspenseurs du sein), s'étendent depuis le fascia clavipectoral et la clavicule, traversent le tissu mammaire et se fixent au derme de la peau sus-jacente. Ces structures assurent le soutien et la forme du sein en le maintenant en position sur la paroi thoracique.

Lorsqu'un processus néoplasique, tel qu'un carcinome mammaire, infiltre ces ligaments, il peut provoquer une rétraction de la peau, entraînant une apparence capitonée connue sous le nom de "peau d'orange". Ce signe clinique résulte de l'attachement persistant de la peau aux ligaments de Cooper malgré l'œdème sous-jacent .[7]

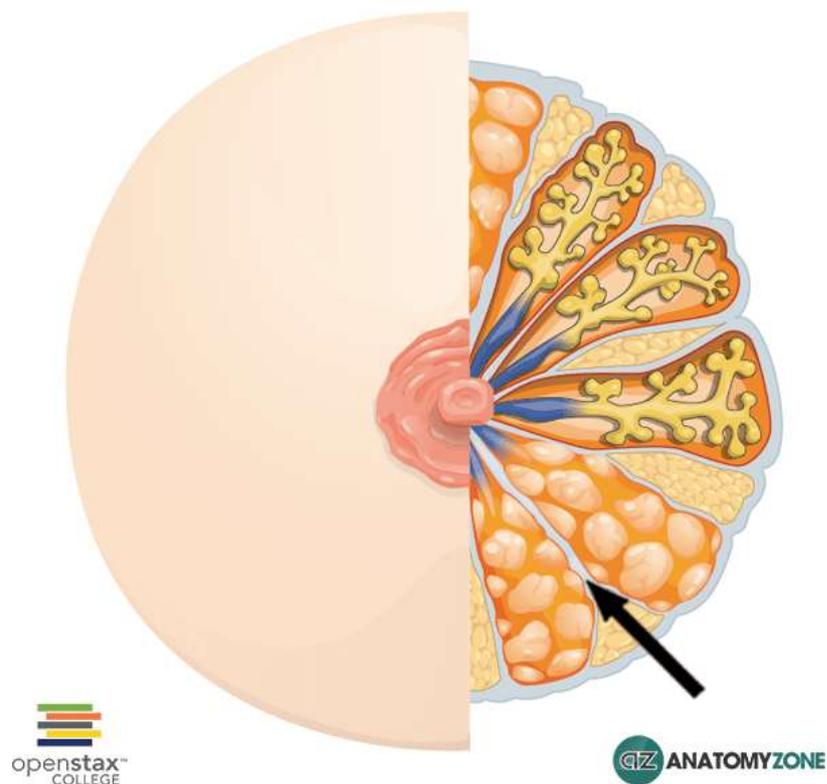


Figure 24 : Schéma du sein montrant les ligaments de cooper

2.3. Le tissu adipeux :

Le tissu adipeux mammaire, d'origine embryologique ectodermique, est étroitement associé au tissu glandulaire du sein. Cette intrication s'explique par leur développement commun à partir de l'ectoderme, ce qui entraîne une organisation anatomique où les structures glandulaires sont enveloppées et séparées par le tissu adipeux sous-cutané.

Les lobules adipeux sont présents en quantité variable au sein même du tissu glandulaire. Cette proportion varie en fonction de plusieurs facteurs physiologiques, notamment le degré de surcharge graisseuse générale, l'âge, les grossesses et l'allaitement.[8]

2.4. La plaque aréolo-mamelonnaire :

La plaque aréolo-mamelonnaire est constituée de l'aréole et du mamelon. L'aréole est généralement de forme circulaire, avec un diamètre moyen compris entre 35 et 50 mm pour un sein de taille standard. Elle présente une pigmentation dont la teinte varie considérablement d'une femme à l'autre, et qui peut évoluer au cours des différentes étapes de la vie hormonale (puberté, grossesse, allaitement, ménopause) [9]

Sa surface est irrégulière en raison de la présence des tubercules de Morgagni, qui correspondent à des glandes sébacées modifiées situées en périphérie de l'aréole. Ces structures ont un rôle protecteur et lubrifiant, notamment durant l'allaitement[10]

Le mamelon, situé au centre de l'aréole, présente des variations morphologiques interindividuelles, pouvant être plus ou moins saillant, aplati, conique ou cylindrique. Une invagination (ou ombilication) congénitale et stable du mamelon est généralement bénigne, liée à la brièveté des canaux

galactophores, mais peut entraîner des difficultés lors de l'allaitement[11]

En revanche, l'apparition récente et irréductible d'une rétraction mamelonnaire peut être le signe d'un processus pathologique sous-jacent, notamment une tumeur ou une fibrose rétro-aréolaire, et nécessite une exploration diagnostique approfondie[12]

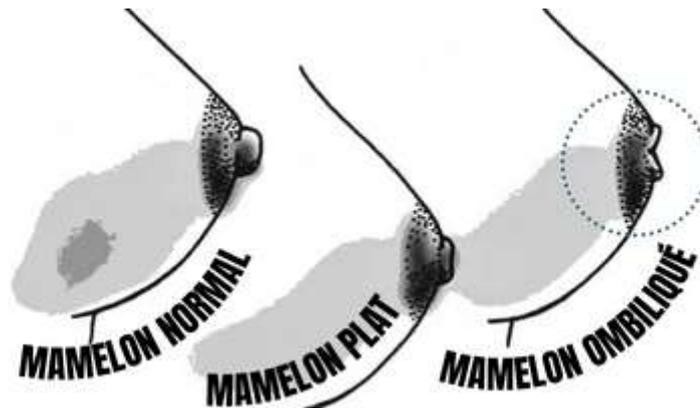


Figure 25 : Les Types du mamelon

3. Les quadrants du sein :

Pour des raisons topographiques, et dans le but d'harmoniser le langage entre les professionnels de santé lors de la description des lésions mammaires — indépendamment de considérations anatomiques — le sein, vu de face, est divisé en quatre quadrants : le quadrant supéro-interne (QSI), le quadrant supéro-externe (QSE), le quadrant inféro-interne (QII) et le quadrant inféro-externe (QIE). Cette division se fait à l'aide de deux axes, l'un vertical et l'autre horizontal, qui passent par le mamelon.

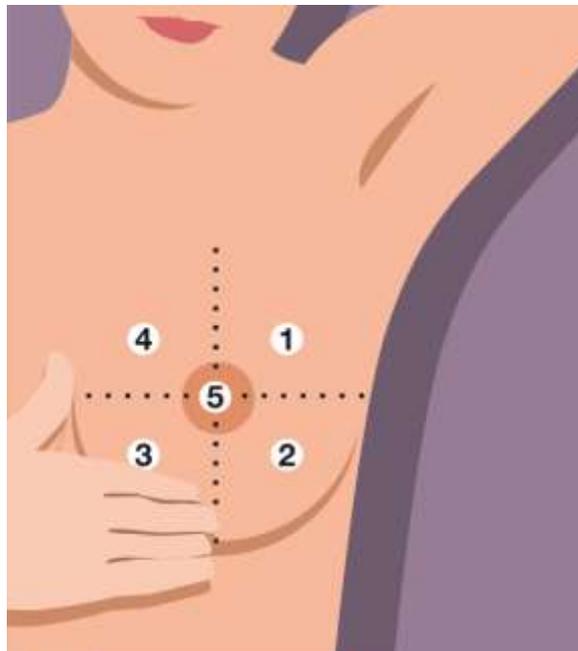


Figure 26 : Les quadrants du sein

4. Les rapports :

Le sein, ou glande mammaire, est une glande exocrine située à la face antérieure du thorax, reposant sur le muscle grand pectoral. Il est recouvert par la peau, qui présente le mamelon et l'aréole, et est enveloppé par un tissu sous-cutané riche en tissu adipeux, dont la quantité varie selon l'âge, le sexe et l'état hormonal.

En profondeur, le sein est séparé du muscle pectoral majeur par le fascia pectoral. Entre le sein et ce muscle se trouve l'espace rétro-mammaire (ou espace de Chassaignac), une zone de glissement facilitant la mobilité du sein. Les muscles sous-jacents incluent principalement le muscle pectoral majeur, et partiellement le muscle grand dentelé et le muscle oblique externe sur les côtés.

Médialement, le sein est en regard du sternum et des cartilages costaux, généralement de la 2^e à la 6^e côte. Latéralement, il peut se prolonger jusqu'à la région axillaire, formant le prolongement axillaire ou queue de Spence, et est en contact avec le muscle dentelé antérieur et le creux axillaire. Supérieurement, il est en regard de la clavicule et du creux sus-claviculaire. Inférieurement, il est en regard des côtes, généralement de la 5^e à la 7^e, et de l'insertion des muscles abdominaux supérieurs.[13]

5. Vascularisation artérielle :

La vascularisation mammaire est assurée par trois réseaux principaux, répartis de manière inégale :

- Un réseau sous-dermique,
- Un réseau pré-glandulaire,
- Un réseau rétro-glandulaire.

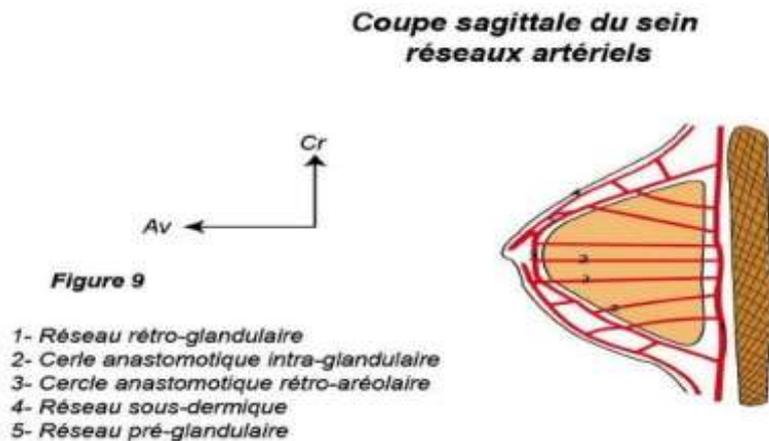


Figure 27 : Les réseaux artériels du sein

Ces trois réseaux sont interconnectés par un système d'anastomoses intraglandulaires. Leur origine provient de plusieurs axes artériels majeurs :

5.1. De l'artère acromio-thoracique :

Elle prend naissance à partir de l'artère axillaire, au niveau du bord supérieur du muscle petit pectoral (*musculus pectoralis minor*), traverse l'aponévrose clavi-pectorale (*fascia clavipectoralis*), puis se divise en deux branches : une branche acromiale et une branche thoracique.

La branche thoracique, située en position médiale, se divise rapidement en deux rameaux :

La branche musculaire profonde, rétro-pectorale, est responsable de l'émission des rameaux perforants cutanés. Ces derniers émergent perpendiculairement du bord inférieur du muscle grand pectoral pour atteindre la glande mammaire par sa face profonde.

La branche superficielle sous-cutanée, plus courte, se termine au niveau du troisième espace intercostal, où elle s'anastomose avec le rameau perforant cutané antérieur.[14]

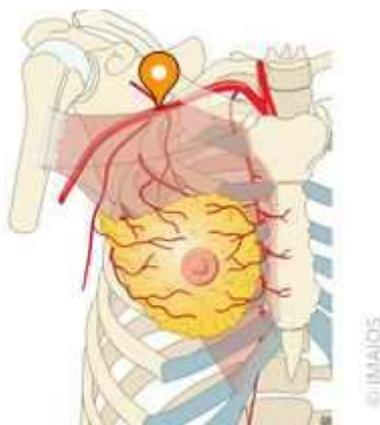


Figure 28 : Schéma de l'artère acromio-thoracique

5.2. L'artère mammaire externe :

Elle prend naissance à partir de l'artère axillaire (a. axillaris), en arrière du muscle petit pectoral. Son trajet est dirigé vers le bas, en dedans et en avant, longeant le bord externe du muscle grand pectoral. Elle se termine par une division en trois branches principales :

Une branche antérieure, à destinée cutanée, qui s'anastomose avec une branche de l'artère mammaire interne au niveau de la troisième perforante thoracique antérieure ;

Une branche postérieure musculaire, qui s'anastomose avec des rameaux des artères scapulaires inférieures, et émet des branches pour les muscles pectoraux, le grand dentelé et les muscles intercostaux ;

Une branche glandulaire (artère mammaire latérale externe ou *rami mammarii laterales*), qui pénètre la glande mammaire par son prolongement axillaire et se divise en deux branches. Celles-ci participent à la formation du cercle péri-aréolaire, en s'anastomosant avec des branches correspondantes de l'artère mammaire interne.

5.3. L'artère mammaire interne :

L'artère mammaire interne naît de la face inférieure de l'artère sous-clavière. Elle se dirige vers le bas et en dedans, en passant en arrière de la veine sous-clavière et de la clavicule, le long de la face antérieure du dôme pleural. Elle pénètre ensuite dans le thorax, où elle longe la face postérieure du plastron sterno-costal.

Arrivée au niveau du 6^e espace intercostal, elle se divise en deux branches terminales :

L'artère musculo-phrénique, en direction latérale,

L'artère épigastrique supérieure, en direction médiale.

Tout au long de son trajet, l'artère mammaire interne émet plusieurs branches collatérales :

Des **branches médiastinales et thymiques**, postérieures, pour le médiastin,

Des **branches sternales**, internes, pour le plastron sternal,

Des **branches perforantes antérieures**, qui traversent les espaces intercostaux pour irriguer le muscle grand pectoral et la glande mammaire,

Et des **branches intercostales antérieures**, externes, qui s'anastomosent avec les artères intercostales postérieures (aortiques).

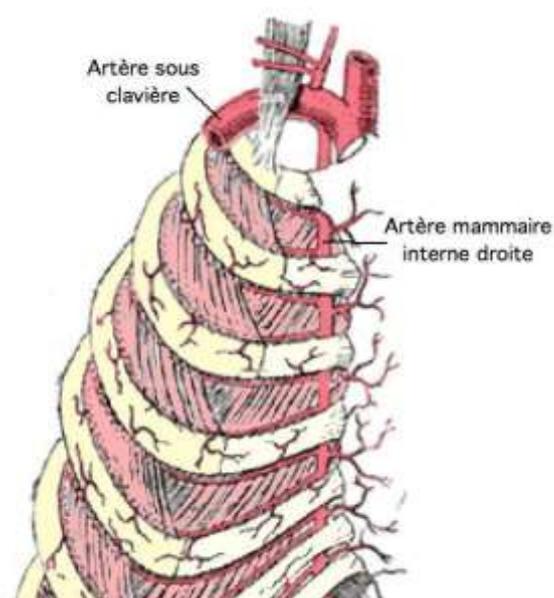


Figure 29 : Schéma montrant l'artère mammaire interne

6. Vascularisation veineuse :

Le drainage veineux du sein ne présente pas de particularités majeures. Il repose sur deux réseaux interconnectés : un réseau superficiel et un réseau profond, reliés entre eux au niveau intra-glandulaire ainsi qu'en périphérie.

a. Le drainage superficiel :

Les veines sous-dermiques, très proches de la surface, forment autour de l'aréole le cercle de Haller. À partir de ce cercle s'étend un réseau sous-cutané à mailles larges, appelé réseau de Haller, particulièrement visible durant la grossesse et l'allaitement. Ce réseau draine le sang vers les veines superficielles régionales, à savoir :

Vers le haut, dans le réseau cervical superficiel (veines jugulaires antérieure et externe) ;

Latéralement, dans la veine céphalique par l'intermédiaire de la veine acromio-thoracique ;

Vers le bas, dans les veines superficielles de la paroi abdominale, notamment

la veine thoraco-épigastrique superficielle ;

Médialement, il communique avec le réseau veineux du sein controlatéral.

b- Le drainage profond :

Les veines profondes accompagnent les branches artérielles et cheminent au sein des travées conjonctives et des cloisons séparant les lobes glandulaires.

Elles se drainent principalement via deux voies :

- Latéralement, vers la veine mammaire externe puis la veine axillaire ;
- Médialement, vers la veine mammaire interne.
- Un drainage postérieur, plus accessoire, s'effectue également vers le réseau des veines perforantes intercostales.

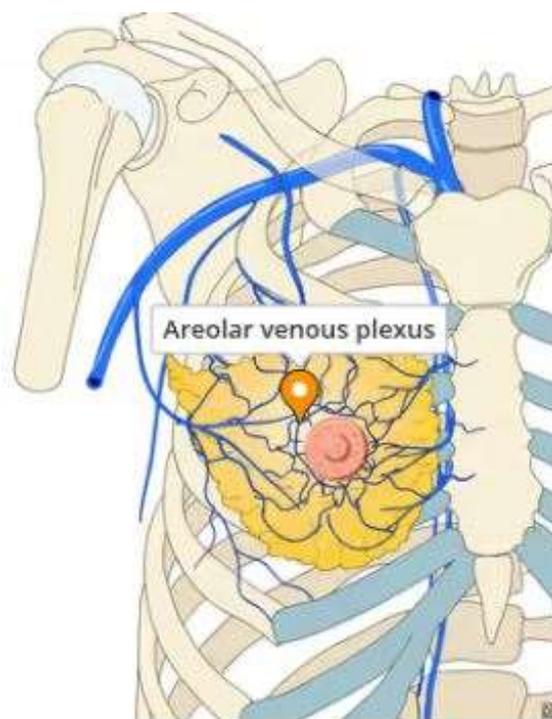


Figure 30 : Schéma montre le drainage veineux du sein

7. Le drainage lymphatique du sein :

L'organisation du système lymphatique mammaire est comparable à celle du système artériel. Toutefois, alors que la richesse des anastomoses constitue un atout en chirurgie vasculaire, elle représente une problématique majeure en oncologie, car aucune région du sein ne possède un drainage lymphatique exclusif.

7.1. Réseaux lymphatiques d'origine

Le système lymphatique du sein comprend deux réseaux principaux : un réseau superficiel et un réseau profond.

- **Le réseau superficiel**, particulièrement développé, assure le drainage principal de la lymphe mammaire. Il se divise en un réseau sous-épidermique, dépourvu de valvules, et un réseau sous-dermique, valvulé. Ces deux composantes deviennent progressivement plus denses à mesure que l'on s'approche de l'aréole, où elles forment, par leurs anastomoses, le réseau périaréolaire.
- **Le réseau profond** est composé de collecteurs périlobulaires, qui suivent les espaces interlobulaires, et de collecteurs périgalactophoriques. Ces structures convergent également vers le réseau périaréolaire.

7.2. 2. Courants lymphatiques

À partir de ces deux réseaux superficiel et profond, intimement anastomosés dans la région périaréolaire, la lymphe emprunte trois voies principales vers les relais ganglionnaires :

- **Le courant externe**, prédominant, se dirige vers les ganglions mammaires externes, puis les ganglions axillaires ;

- **Le courant mammaire interne** chemine en arrière du sternum vers les ganglions mammaires internes ;
- **Un courant postérieur accessoire**, de moindre importance, se draine vers les ganglions sous-claviculaires.

7.3. Ganglions lymphatiques

a. Ganglions axillaires (nodi lymphatici axillares)

Ils assurent le drainage principal de la lymphe mammaire, bien qu'ils ne soient pas spécifiques à une région précise du sein. Ils reçoivent également la lymphe du membre supérieur et de la paroi thoraco-abdominale. Cinq groupes ganglionnaires sont classiquement décrits :

1. **Le groupe mammaire externe (pectoraux)** : subdivisé en sous-pectoraux et pectoraux, situé le long des vaisseaux mammaires externes, en arrière du muscle grand pectoral et sous le petit pectoral. Il correspond aux deux premiers étages de la classification de Berg.
2. **Le groupe brachial (latéral)** : situé le long et en arrière des vaisseaux axillaires, entre l'origine de la veine axillaire et le bord inférieur du petit pectoral. Principalement impliqué dans le drainage du membre supérieur, il doit être préservé lors d'un curage pour éviter le lymphœdème, ce qui impose de limiter la dissection au bord inférieur de la veine axillaire.
3. **Le groupe subscapulaire (scapulaire inférieur)** : satellite du pédicule scapulaire inférieur, il peut être dissocié des vaisseaux et du nerf du grand dorsal. Bien qu'il draine la partie postérieure du thorax, il est généralement retiré lors du curage en raison de ses anastomoses

avec le groupe mammaire externe.

4. **Le groupe central** : situé au centre de la fosse axillaire, en arrière du petit pectoral, il recueille la lymphe des trois groupes précédents. Il correspond à la partie supérieure du deuxième étage de Berg.
5. **Le groupe apical (sous-claviculaire)** : situé au sommet de la fosse axillaire, au bord supérieur du petit pectoral, il constitue le troisième étage de Berg. Il assure la connexion avec la région sus-claviculaire via le tronc lymphatique subclavier (truncus subclavius).

b. Ganglions mammaires internes (nodi lymphatici parasternalis)

Localisés le long des vaisseaux mammaires internes, ces ganglions sont disposés dans les six premiers espaces intercostaux, avec une prédominance dans les trois premiers.

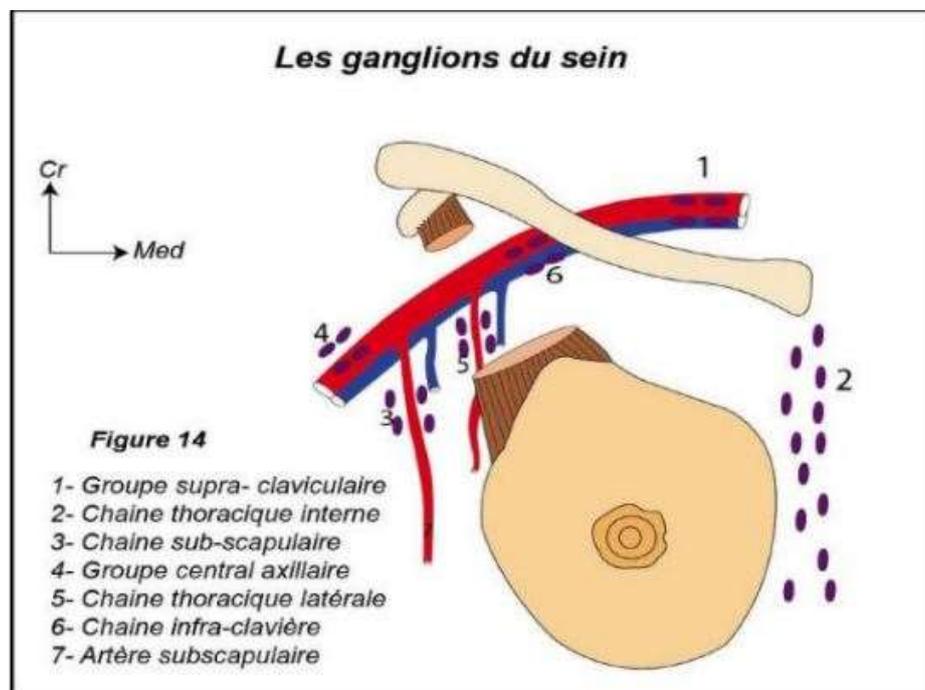


Figure 31 : Schéma représentant les relais lymphatiques du sein

8. Innervation du sein :

L'innervation de la glande mammaire ainsi que de sa couverture cutanée est étroitement liée, soulignant une fois de plus l'origine ectodermique de la glande. Bien qu'il existe quelques nerfs exclusivement cutanés, leur rôle reste secondaire comparé à celui des nerfs dits cutanéoglandulaires, issus des branches perforantes des nerfs intercostaux.

On distingue schématiquement deux grands groupes de nerfs :

Les nerfs cutanés, qui ne s'étendent guère au-delà du niveau de la deuxième côte.

Les nerfs cutanéoglandulaires, analogues au réseau artériel, provenant des branches perforantes des nerfs intercostaux, et répartis en deux sous-groupes :

Le groupe antéro-interne, qui passe en avant de la glande et envoie des ramifications vers celle-ci ainsi qu'aux téguments.

Le groupe latéral, plus développé, qui traverse la paroi thoracique au niveau de la ligne axillaire moyenne pour atteindre la glande par sa face profonde, près de sa limite externe.[15]

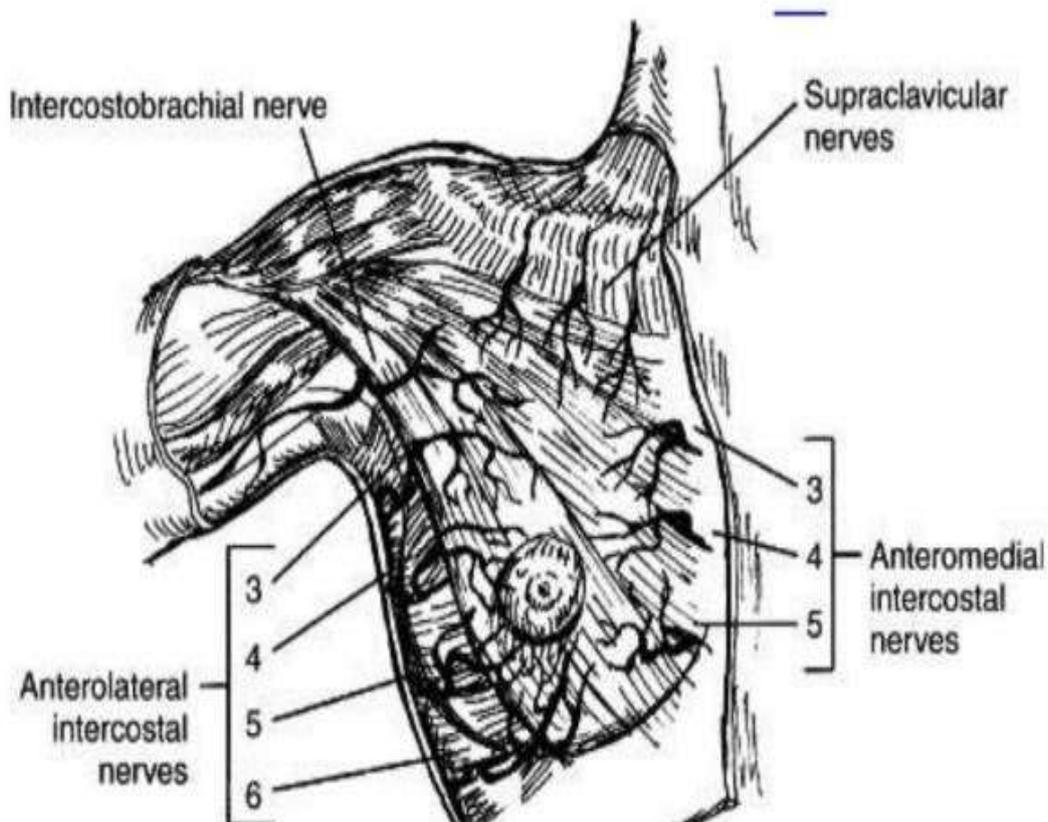


Figure 32 : Schéma de l'innervation du sein Elsevier Publishers from Plastic Surgery Secrets Plus [2010]: DJ White, GP Maxwell.)

III. LA PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE :

Le sein est une glande exocrine hormono-dépendante, dont la fonction principale est de fournir une nutrition au nouveau-né. Son développement ainsi que son activité sont régis par différentes hormones, ce qui entraîne des modifications morphologiques et histologiques en fonction des variations hormonales. Ces fluctuations expliquent les changements de volume mammaire observés à différents moments de la vie : au cours du cycle menstruel, pendant la grossesse, l'allaitement, ou encore avec l'âge.[16]

Parmi les hormones clés impliquées dans le remodelage de la glande mammaire, l'œstradiol et la progestérone occupent une place centrale. Leur action conjointe, à la fois synergique et antagoniste, rappelle celle observée sur l'endomètre. D'autres hormones jouent également un rôle essentiel, notamment la prolactine, l'hormone de croissance, les gonadostimulines qui régulent le métabolisme des stéroïdes, ainsi que divers médiateurs impliqués dans la lactation.[17]

1. Œstrogène :

L'œstrogène, en particulier le 17β -œstradiol, joue un rôle central dans la physiologie et la physiopathologie mammaire. Sa principale source de production est ovarienne, sous l'effet des gonadotrophines : la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculo-stimulante), qui agissent respectivement sur les cellules de la thèque et de la granulosa du follicule ovarien. Sous l'influence de la LH, les cellules de la thèque produisent de l'androstènedione et de la testostérone, lesquelles sont ensuite converties en estrone et en œstradiol dans les cellules de la granulosa par l'enzyme aromatase, dont l'activité est stimulée par la FSH.

Cette même enzyme, fortement exprimée dans le tissu adipeux mammaire, permet également la conversion des androgènes surrénaliens en œstrogènes, représentant ainsi une source extra-ovarienne significative. Cette voie devient particulièrement importante en période post-ménopausique, lorsque la fonction ovarienne cesse, ainsi que chez les personnes obèses.

Les principaux effets de l'œstrogène sur le tissu mammaire incluent :

- La croissance et le développement des canaux galactophores ;
- Le développement du tissu conjonctif (stromal) ;
- L'accumulation du tissu adipeux ;
- Et la préparation du sein à l'action de la progestérone, par l'induction de l'expression de ses récepteurs.

2. La progestérone :

La progestérone est produite au cours de la phase lutéale d'un cycle menstruel régulier et au début de la grossesse par le corps jaune de l'ovaire, elle est produite également par le placenta à partir de 8 à 10 semaines de gestation. Le rôle clé de la progestérone est le développement des canaux galactophoriques et différenciation lobulo-alvéolaire préparant ainsi le sein à sa fonction physiologique de lactation[18]

3. La prolactine :

Comme son nom l'indique, la prolactine est l'hormone lactogène clé. C'est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules lactotrophes de l'hypophyse antérieure et elle est inhibée par la dopamine hypothalamique. Le principal stimulus qui entretient la sécrétion de prolactine est l'arc-reflexe initié par la succion du mamelon.

La prolactine joue un rôle important dans la croissance et le développement mammaire, elle intervient également dans la synthèse et la sécrétion du lait déjà amorcés par les œstrogènes et progestérone. En fin de grossesse, la prolactine agit en synergie avec la progestérone pour le développement de la glande mammaire

4. L'hormone de croissance (GH) :

L'hormone de croissance humaine (GH), également appelée somatotropine, est une protéine constituée de 191 acides aminés. Elle est synthétisée et sécrétée par les cellules somatotropes situées dans l'antéhypophyse (lobe antérieur de l'hypophyse) .

La GH joue un rôle essentiel dans la croissance et le développement des tissus corporels, notamment en stimulant la croissance osseuse et musculaire. Elle agit directement en se liant à son récepteur spécifique, le récepteur de l'hormone de croissance (GHR), présent à la surface des cellules cibles. Cette interaction active la voie de signalisation JAK2/STAT5, conduisant à la transcription de gènes impliqués dans la croissance cellulaire. Par ailleurs, la GH exerce également des effets indirects en induisant la production hépatique du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1), qui promeut la prolifération et la différenciation cellulaires via son propre récepteur, l'IGF-1R.

Concernant le tissu mammaire, la GH contribue à son développement, particulièrement en synergie avec les œstrogènes. Ces derniers stimulent la prolifération des canaux mammaires, tandis que la GH favorise la croissance générale du tissu mammaire .[19]

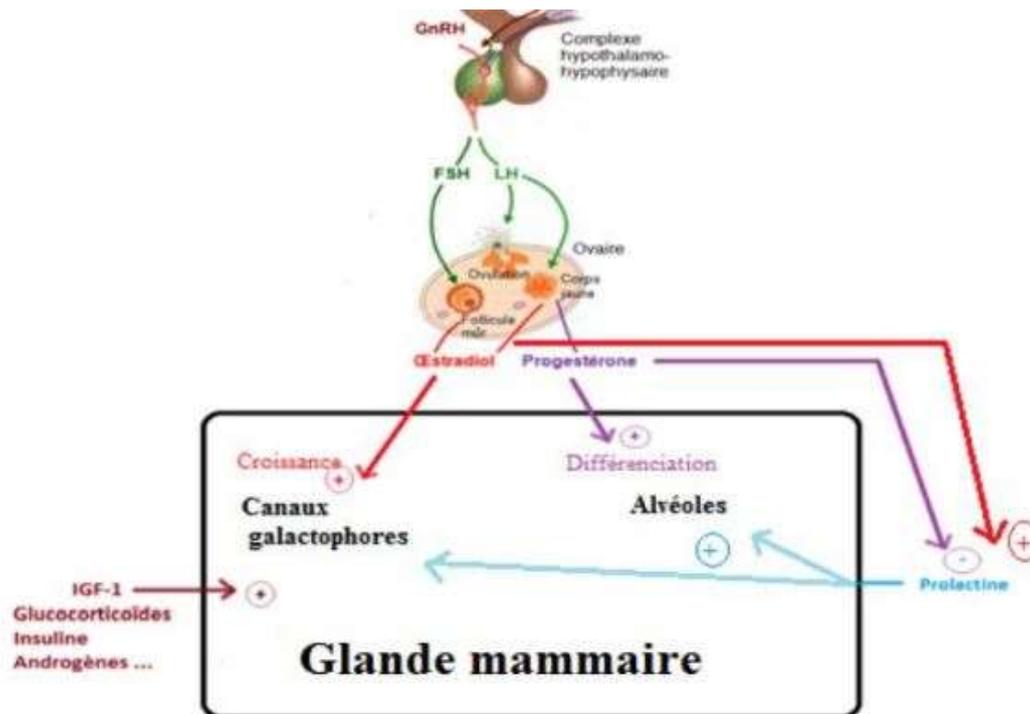


Figure 33 : Schéma représentant l'influence hormonale du développement
(Houdebine 1993)

5. Les récepteurs hormonaux :

La découverte du récepteur des œstrogènes (ER) est attribuée à Elwood V. Jensen, qui, en 1958, a démontré l'existence de protéines spécifiques capables de lier l'œstrogène dans les tissus reproducteurs féminins. Cette découverte a permis de comprendre que les œstrogènes exercent leurs effets en se liant à des récepteurs intracellulaires présents dans divers tissus cibles, tels que l'utérus, le sein et l'hypothalamus.[20]

Au niveau mammaire, les récepteurs hormonaux jouent un rôle clé dans la régulation de la prolifération cellulaire. Ils sont capables de :

Reconnaître et se lier spécifiquement aux hormones stéroïdiennes (comme les œstrogènes et la progestérone) au niveau cellulaire ;

Transduire le signal hormonal jusqu'au noyau, induisant une cascade de réponses intracellulaires ;

Activer la transcription de gènes impliqués dans la synthèse protéique et la multiplication cellulaire.

On distingue principalement deux types de récepteurs hormonaux impliqués dans le cancer du sein :

Les récepteurs stéroïdiens nucléaires, dont les récepteurs aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PR), identifiés dans les tissus tumoraux mammaires ;

Les récepteurs à la prolactine, localisés au niveau de la membrane cellulaire, qui participent également à la régulation de la croissance mammaire.

La synthèse de ces récepteurs hormonaux, notamment PR, est induite par les œstrogènes via le récepteur ER. Ainsi, la présence de PR est souvent interprétée comme un indicateur indirect de l'activité fonctionnelle du récepteur aux œstrogènes. Lorsque la stimulation hormonale devient excessive, l'activation prolongée de ces récepteurs peut entraîner une prolifération cellulaire incontrôlée, échappant aux mécanismes normaux de régulation — ce qui constitue un mécanisme clé dans la tumorigenèse mammaire .

L'expression du récepteur aux œstrogènes est ainsi considérée comme un **marqueur de différenciation tumorale**. La recherche de l'expression des récepteurs hormonaux, par immunohistochimie ou biologie moléculaire, revêt un **double intérêt pronostique et thérapeutique**. Elle permet de prédire la réponse aux traitements hormonaux, tels que le tamoxifène ou les inhibiteurs

de l'aromatase [21]

Environ **70 % des cancers du sein** chez les femmes ménopausées sont **ER+** (estrogène-récepteurs positifs), contre une incidence plus faible chez les femmes préménopausées [22]

Par ailleurs, un autre récepteur d'intérêt est le **récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2/neu ou ErbB2)**. Il s'agit d'une protéine transmembranaire surexprimée dans environ **15 à 20 % des cancers du sein**. Sa présence est associée à un **pronostic défavorable**, indépendamment du stade tumoral. Toutefois, l'identification du statut HER2 permet l'introduction de thérapies ciblées comme le trastuzumab (Herceptin) et le pertuzumab (Perjeta) qui ont considérablement amélioré le pronostic des patientes présentant une surexpression de ce récepteur [23]

6. Les modifications morphologiques du sein au cours de la vie génitale féminine

a. Avant la puberté :

La glande mammaire paraît inactive, bien qu'elle connaisse une évolution histologique lente mais continue. Cette évolution concerne principalement l'extension progressive des canaux galactophores ainsi que le développement progressif de la structure lobulaire.

b. À la puberté :

La puberté s'accompagne de transformations marquées, tant sur le plan morphologique qu'histologique, au niveau de la glande mammaire. Le mécanisme déclenchant la puberté reste partiellement élucidé, mais la croissance mammaire (thélarchie) semble étroitement liée à l'augmentation progressive des taux d'œstradiol et de somatomédine C. La prolactine joue

également un rôle, sa sécrétion augmentant durant cette période.

c. Pendant le cycle menstruel :

Phase proliférative (sous l'effet des œstrogènes) : on observe une prolifération des cellules épithéliales, une diminution de la lumière des acini et une infiltration lymphocytaire du tissu conjonctif.

Phase lutéale (sous l'effet de la progestérone) : elle se caractérise par une dilatation des lumières acinaires, un épithélium plus quiescent, une vacuolisation des cellules myoépithéliales et un œdème conjonctif. Ces changements se traduisent cliniquement par une sensation de tension mammaire, parfois accompagnée de douleurs.

d. Durant la grossesse :

La glande mammaire entre dans une phase de préparation à la lactation, marquée par une croissance et une prolifération importantes. Ce développement est stimulé par un ensemble complexe de facteurs hormonaux, incluant des sécrétions élevées d'œstrogènes, de progestérone, de l'hormone lactogène placentaire et de l'hormone chorionique somatotrope. La progestérone freine cependant la sécrétion lactée pendant la grossesse, en inhibant la prolactine hypophysaire et en réduisant l'action de l'hormone lactogène placentaire. La croissance mammaire débute précocement, affectant à la fois les structures canalaire, glandulaire et le tissu conjonctif de soutien.

e. Durant la lactation :

Après l'accouchement, la chute des taux d'œstrogènes et de progestérone lève l'inhibition exercée sur la prolactine, déclenchant ainsi la lactogénèse. Le lait, synthétisé par les cellules épithéliales alvéolaires, s'accumule dans la lumière des alvéoles. Les cellules myoépithéliales,

disposées autour de ces alvéoles, se contractent sous l'effet de l'ocytocine — sécrétée par l'hypophyse postérieure en réponse à la succion — entraînant l'éjection du lait par les canaux galactophores.

En l'absence de stimulation (succion), la production lactée cesse généralement en une semaine.

f. À la ménopause :

La cessation des sécrétions ovariennes en œstrogènes et progestérone induit une involution de la glande mammaire. On note une raréfaction des acini, une atrophie des cellules épithéliales et myoépithéliales, ainsi qu'un épaissement de la membrane basale.

Le tissu conjonctif évolue également, avec une dégradation des fibres élastiques et collagènes, contribuant à une ptose mammaire. Le sein ménopausique devient alors essentiellement composé de tissu adipeux.

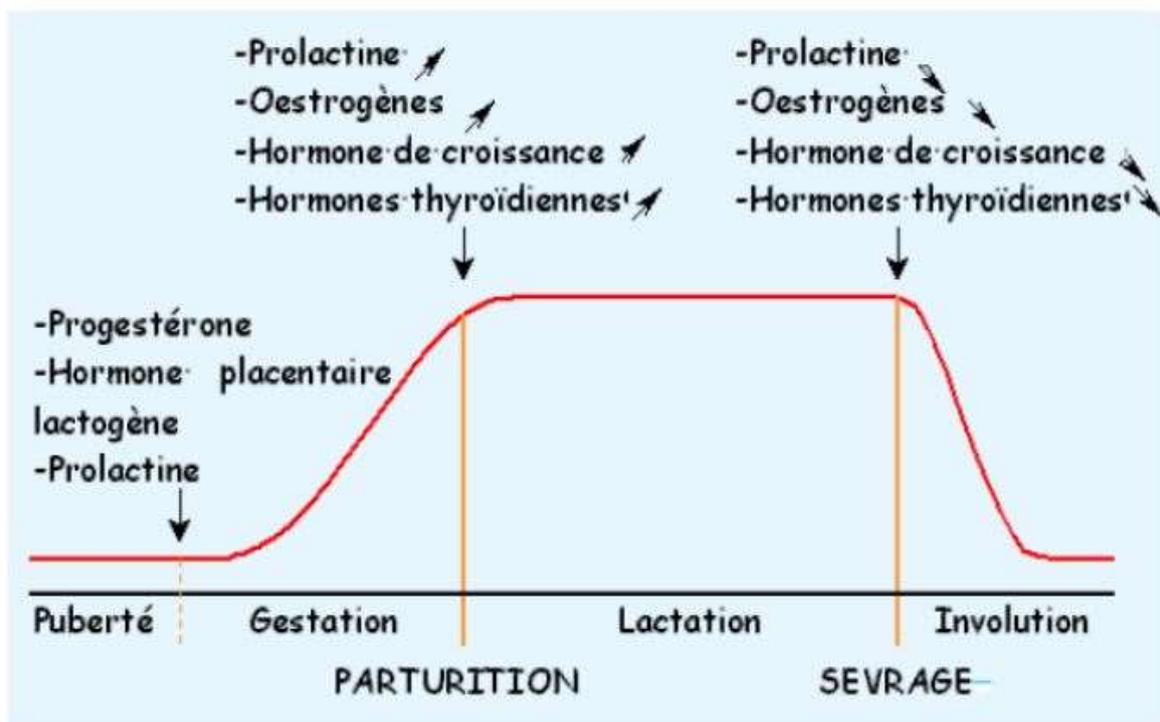


Figure 34 : Présentation schématique des variations morphologiques mammaires au cours de la vie féminine

IV. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DU SEIN HER2+ :

1. Régulation de l'expression et de l'activation de HER2 :

1.1. Activation du récepteur HER2

Contrairement à d'autres récepteurs de la famille HER, HER2 (ou ErbB2) ne possède pas de ligand naturel connu. Sa signalisation est principalement activée par dimerisation avec d'autres récepteurs HER, notamment HER3. Cette interaction est particulièrement fréquente dans les cancers du sein HER2-positifs, où la formation du dimère HER2/HER3 est un événement clé dans l'activation des voies de signalisation intracellulaires.[24]

1.2. Voies de signalisation principales

Une fois activé, le récepteur HER2 initie plusieurs cascades de signalisation intracellulaire, dont les deux principales sont :

Voie PI3K/AKT/mTOR : Cette voie est cruciale pour la régulation de la croissance cellulaire, de la survie, du métabolisme et de la résistance aux traitements. Elle est fréquemment altérée dans les cancers du sein HER2-positifs, contribuant à la progression tumorale et à la résistance aux thérapies ciblées. [25]

Voie RAS/MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) : Impliquée dans la prolifération cellulaire et la migration, cette voie est également activée par la signalisation HER2, favorisant l'agressivité tumorale.

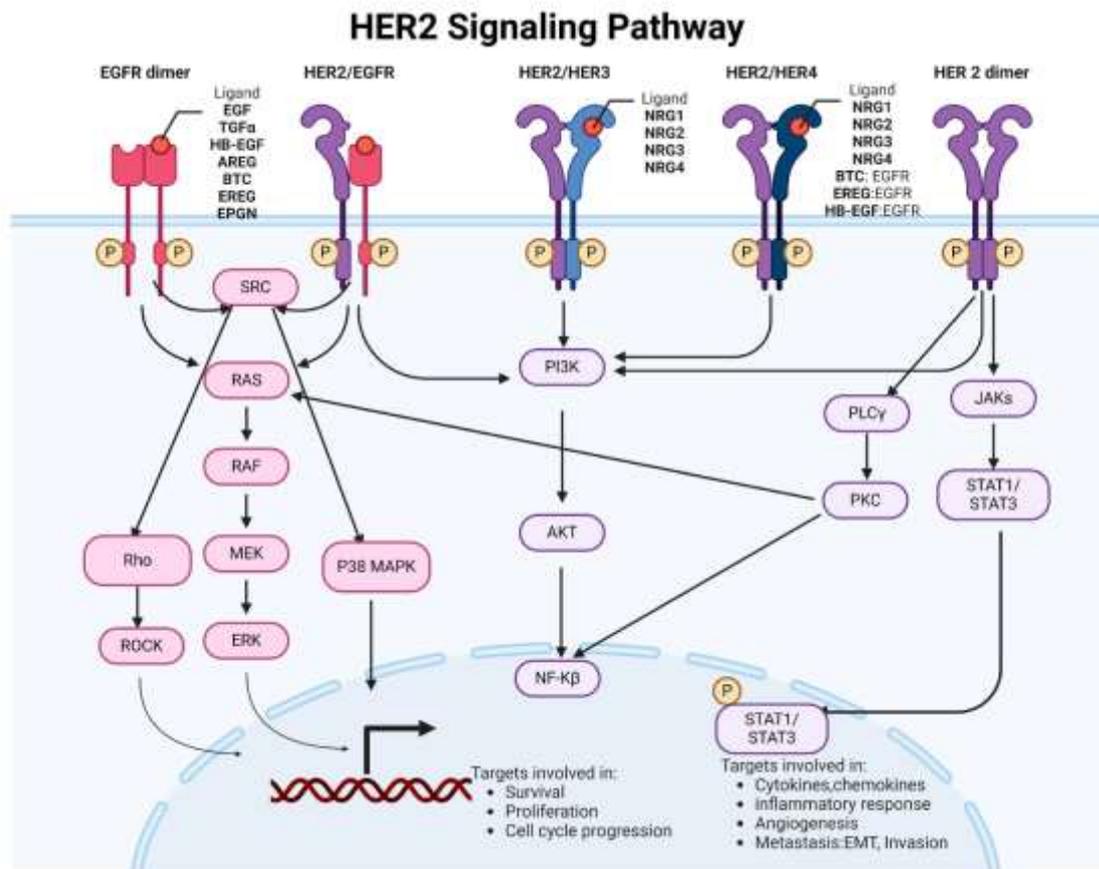


Figure 35 : Schéma montre les voies de signalisation de HER2[26]

1.3. Dysrégulation du gène HER2 :

La dysrégulation de HER2 dans le cancer du sein HER2+ ne se limite pas à l'amplification du gène. D'autres mécanismes moléculaires et cellulaires contribuent à la perturbation du fonctionnement normal du récepteur :

Amplification du Gène et Surexpression du Récepteur :

Comme mentionné, l'amplification du gène HER2 (ERBB2) est un mécanisme central, mais il existe des variations dans le nombre de copies du gène et l'intensité de la surexpression du récepteur qui influencent directement le comportement tumoral et la réponse au traitement. Cette amplification peut également entraîner une hétérogénéité dans l'expression de HER2 au sein de la tumeur, un facteur qui peut expliquer la variabilité des réponses au traitement.

Modifications Post-transcriptionnelles et Traductionnelles :

En plus de l'amplification génétique, il existe des modifications dans les mécanismes de régulation de la traduction du gène HER2, entraînant une augmentation de la production de la protéine, même en absence d'une amplification génétique évidente. Ce phénomène peut être lié à des changements dans l'activation des facteurs de transcription ou dans les mécanismes de régulation de l'ARNm HER2.

Altérations des Voies de Signalisation en Aval de HER2 :

La signalisation de HER2 implique des voies en aval complexes telles que **PI3K/AKT**, **RAS/RAF/MAPK**, et **JAK/STAT**. Ces voies sont fréquemment altérées dans les cancers HER2+, même indépendamment de l'amplification de HER2. Des mutations dans les gènes **PIK3CA**, **PTEN**, ou des récepteurs de type HER peuvent altérer la réponse cellulaire à la signalisation HER2 et favoriser la croissance tumorale. Par exemple, une délétion ou une inactivation de **PTEN** (un suppresseur de tumeur) conduit à une activation constitutive de la voie **PI3K/AKT**, ce qui confère aux cellules tumorales une survie prolongée.

Dysregulation of HER2

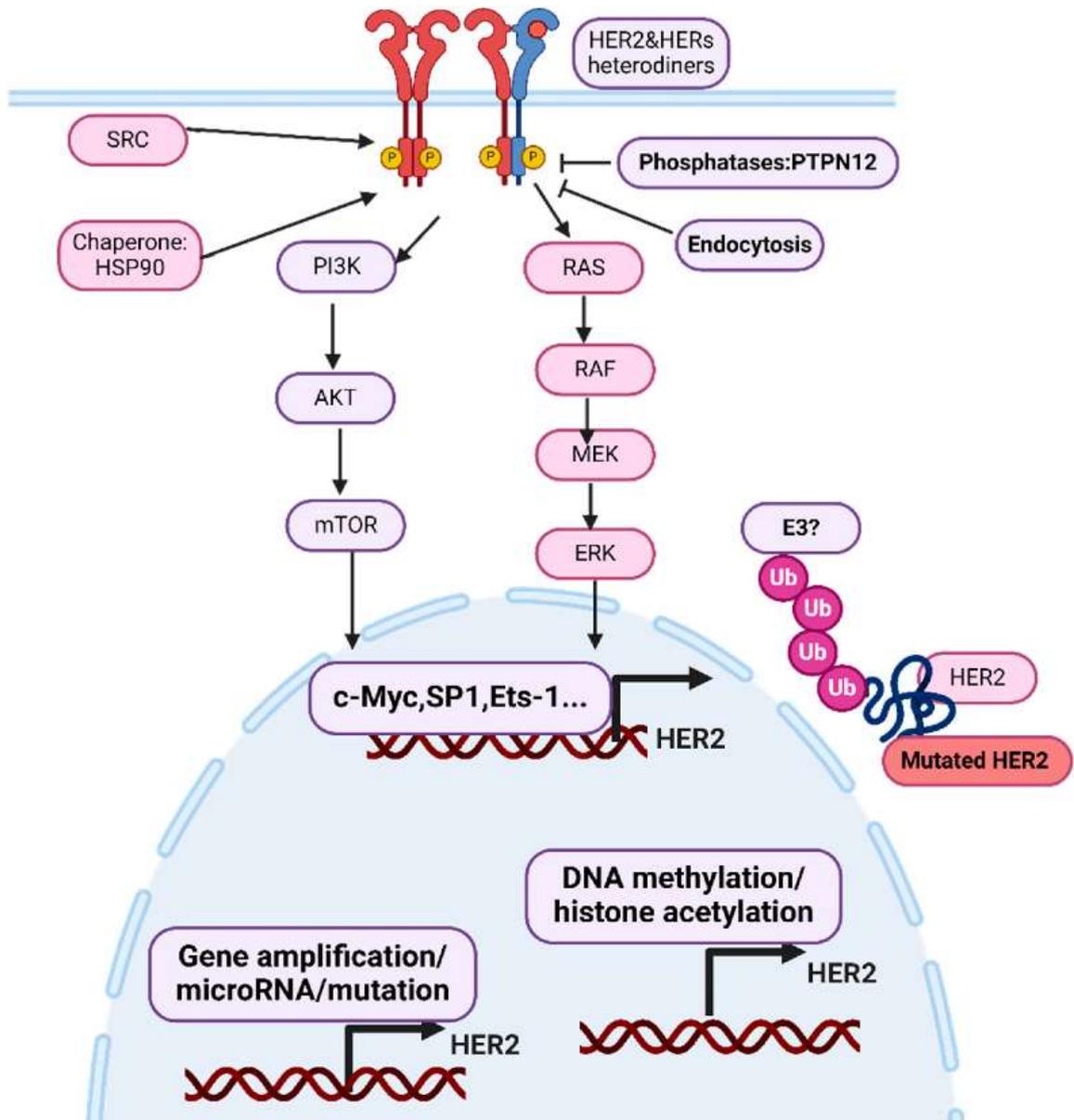


Figure 36 : Schéma qui montre la Dysrégulation du her2[27]

V. LE CANCER DU SEIN LOCALISE HER2+ :

1. Les données épidémiologiques :

1.1. L'incidence :

Globalement Le cancer du sein HER2–positif (HER2+) représente environ 15 à 20 % de l'ensemble des cas de cancer du sein dans le monde.[28]

Aux États–Unis, environ 15 à 20 % de tous les cancers du sein sont HER2–positifs. cela représente environ 2 à 3 % de tous les cas de cancers diagnostiqués.[29]

Une étude menée au Centre Mohammed VI pour le traitement des cancers à Casablanca, publiée en 2016 dans la Pan African Medical Journal, fournit des données épidémiologiques sur les sous–types moléculaires du cancer du sein au Maroc. Selon cette étude, le phénotype HER2 positif représente 6,3 % des cas de cancer du sein, ce qui est inférieur à la moyenne mondiale estimée entre 15 et 20 %

Dans notre étude, le service d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès a recensé 289 cas de cancer du sein entre janvier 2019 et décembre 2023. Parmi eux, 36 cas correspondaient à des cancers du sein localisés HER2 positifs, soit 12,4 % de l'ensemble des cas du cancer du sein. Cette différence pourrait être due à plusieurs facteurs comme : les critères de sélection des patientes, les particularités locales du dépistage et du diagnostic ou bien évidemment aux variations génétiques, géographiques, les facteurs socio–économiques et culturels locaux peuvent également jouer un rôle dans ces disparités.

1.2. Age :

L'âge moyen dans notre série est de 56,3 ans avec des extrêmes de 24 ans et de 75 ans. Les patientes d'un âge entre 50 et 59 ans représentent 47,22% des cas dans notre étude.

Étude de Tolaney et al. (États-Unis) : Dans une étude de phase II portant sur des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ localisé (tumeurs de moins de 3 cm sans envahissement ganglionnaire), l'âge moyen des participantes était de 55 ans et la tranche d'âge la plus touchée est généralement les femmes autour de 50–60 ans..[30]

Étude HERA (Étude internationale) : Cette étude a inclus des femmes atteintes de cancer du sein HER2+ au stade précoce. L'âge moyen des patientes était de 49 ans. [31] Parmi les 3 401 femmes incluses, 21 % avaient 40 ans ou moins au moment de l'enrôlement, tandis que 79 % étaient âgées de plus de 40 ans.

Les données de notre étude, avec un âge moyen de 56,3 ans, sont comparables à celles de l'étude de Tolaney et al., qui rapporte un âge moyen de 55 ans pour des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ localisé.

L'étude HERA présente un âge moyen légèrement inférieur (49 ans), ce qui pourrait s'expliquer par des différences démographiques ou des critères d'inclusion spécifiques.

Série	Tranche d'âge la plus touché	Age moyen du cancer du sein her2+ localisé
Etats-Unis (Étude de Tolaney et al)	50—60 ans	55 ans
Globalement (Étude HERA)	Les femmes plus de 40 ans	49 ans
Notre série	50—59 ans	56,3 ans

Tableau 4 : Comparaison entre les âges moyens et les tranches d'âge les plus touchés par le cancer du sein localisé HER2+

1.3. Comorbidités :

16,6% de nos patientes étaient diabétique type 2, nos résultats étaient dans l'intervalle rapporté par la littérature, où des études de cohortes comparatives et des études cas-témoin ont suggéré que le diabète de type 2 peut être associé à plus de 10 à 20% du risque relatif de cancer du sein. [32]

20% des patientes de notre série étaient hypertendues,

Une méta-analyse regroupant 30 études observationnelles a révélé une association statistiquement significative entre l'hypertension et un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif (RR) global était de 1,15 (IC à 95 % : 1,08-1,22), indiquant une augmentation de 15 % du risque chez les femmes hypertendues par rapport à celles ayant une pression artérielle normale. Cette association était particulièrement marquée chez les femmes post-ménopausées (RR : 1,20; IC à 95 % : 1,09-1,31). En revanche, Aucune autre étude épidémiologique majeure n'a confirmé une relation spécifique entre hypertension et sous-type HER2+. [33] Elle confère au plus un léger sur-risque global (postménopause) pour le cancer du sein en général.[34]

1.4. ATCD familiaux :

Dans notre étude 3 patientes, soit 12,5 %, avaient une histoire familiale de cancer du sein.

Étude SEARCH (Royaume-Uni) : Une analyse portant sur 7 338 cas de cancer du sein a révélé que 15,9 % des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Parmi les 1 896 cas avec statut HER2 connu, 12 % étaient HER2+. La proportion de patientes HER2+ avec antécédents familiaux était de 13 %, contre 12 % sans antécédents, différence non significative (OR = 1,15 ; p = 0,78)[35]

Bien que HER2 lui-même ne soit pas héréditairement muté dans la plupart des cas, il existe des recherches qui suggèrent que des mutations dans d'autres gènes (par exemple TP53, PTEN, ou des gènes impliqués dans la signalisation cellulaire) pourraient influencer la surexpression de HER2, et par conséquent, la susceptibilité au cancer du sein HER2+ familial. Ces mutations peuvent également être présentes dans les familles, augmentant le risque de développer un cancer du sein HER2+.[36]

La mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 est bien connue pour augmenter significativement le risque de cancer du sein. Cependant, l'association entre ces mutations et le sous-type HER2-positif du cancer du sein est moins fréquente.

Les études indiquent que le cancer du sein HER2-positif est relativement rare chez les personnes porteuses de mutations BRCA1 ou BRCA2. Par exemple, une étude a révélé que parmi les patientes atteintes de cancer du sein avec mutations BRCA1, environ 5,4 % étaient HER2-positives, tandis que ce taux était de 9,5 % chez les patientes avec mutations BRCA2 .[37]

1.5. Ménarche :

Une revue systématique a montré une association entre une ménarche précoce (avant 12 ans) et un risque accru de cancer du sein, y compris pour les sous-types HER2+. Cependant, cette relation varie selon les études et peut être influencée par des facteurs génétiques et environnementaux.[38]

Une méta-analyse portant sur 118 964 femmes atteintes de cancer du sein, mettant en évidence que :

Le risque de cancer du sein augmente de 5% pour chaque année de ménarche plus précoce (RR = 1,050). Cette association est plus marquée pour les tumeurs exprimant les récepteurs aux œstrogènes (ER+), mais elle est moins significative pour les sous-types HER2+ ou triple négatif .[39]

1.6. Statut hormonal :

Les cancers du sein HER2+ peuvent survenir chez des femmes préménopausées comme postménopausées. Une étude a révélé que les tumeurs HER2+ étaient plus fréquentes chez les femmes préménopausées, suggérant une prévalence plus élevée de ce sous-type dans cette population.[40]

Une étude a observé que 16,3 % des femmes préménopausées présentaient un cancer du sein HER2+, contre 11,9 % chez les femmes postménopausées.[41]

Dans notre série Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 13 des cas soit 54,2%.

Donc nos résultats sont concordants avec les données de la littérature.

1.7. Parité :

Dans notre série, les femmes nullipares représentaient 36 %, Tandis que les patientes multipares représentaient 28 %.

Les études montrent que la parité n'est pas significativement associée à une réduction du risque de cancer du sein HER2+.

Une méta-analyse récente a conclu que la parité n'avait pas d'effet protecteur sur le risque de développer ce sous-type de cancer.[42]

Notre série ne retrouve pas de lien significatif entre le cancer du sein HER2+ et la parité.

En résumé, la parité exerce un effet protecteur contre certains sous-types de cancer du sein, notamment les cancers hormonodépendants, mais cet effet ne s'étend pas au cancer du sein HER2 positif. Par conséquent, les femmes ayant eu plusieurs grossesses ne bénéficient pas d'une réduction du risque pour ce sous-type spécifique de cancer du sein.[43]

1.8. La contraception :

Les études sur l'impact des contraceptifs hormonaux sur le cancer du sein HER2+ sont limitées, car la majorité des recherches portent sur le cancer du sein hormonodépendant. Cependant, certaines études montrent que les contraceptifs hormonaux pourraient ne pas augmenter le risque de récurrence pour les patientes HER2+, car ce type de cancer est moins influencé par les œstrogènes.[44]

Une étude menée par **Miller et al. (2019)** a suggéré qu'il n'y a pas de risque accru spécifique associé à l'utilisation de contraceptifs hormonaux dans le cancer HER2+, mais les données étaient insuffisantes pour tirer une conclusion définitive sur le sujet.[45]

1.9. L'allaitement :

L'allaitement maternel est associé à une réduction du risque de cancer du sein, y compris pour les sous-types HER2 positifs. Bien que les données spécifiques sur l'impact de l'allaitement sur le cancer du sein HER2+ soient limitées, plusieurs études suggèrent une association protectrice générale

Une étude a révélé que l'allaitement était associé à un risque réduit de cancer du sein HER2 positif, bien que les résultats aient été variables selon les études. Cependant, des preuves cohérentes indiquent que l'allaitement est associé à un risque réduit de cancer du sein HER2 positif.[46]

2. L'aspect clinique :

2.1. Circonstances de découverte :

Selon une étude publiée dans le *Journal of Clinical Oncology*, La détection du cancer du sein se fait fréquemment par l'autopalpation, une méthode où la patiente identifie elle-même un nodule mammaire., environ 75% des femmes diagnostiquées ont découvert leur cancer par autopalpation, même si elles effectuaient également des mammographies régulières.[47]

Selon Une étude de Stanford au Etats-Unis[48] , y a pas de pourcentage précis mais le principal mode de découverte est l'autopalpation d'un nodule.

Étude espagnole (2020)[49] : La prévalence des cancers du sein HER2+ était de 8,8 % et 6,4 % dans deux séries de cancers détectés par dépistage, contre 16,4 % et 13 % dans les cancers non détectés par dépistage. Ces différences étaient statistiquement significatives, suggérant que les cancers HER2+ sont moins fréquemment détectés lors des programmes de dépistage.[50]

La détection par inflammation n'est pas exclusive aux cancers HER2+,

mais elle semble jouer un rôle important dans leur diagnostic clinique. notre étude souligne d'ailleurs ce point avec les 20,8 % de détections liées à des signes inflammatoires. Ce phénomène pourrait être lié à l'agressivité et à la tendance des tumeurs HER2+ à envahir rapidement les tissus environnants, entraînant des symptômes inflammatoires locaux.

Les trois études soulignent l'importance de l'autopalpation pour la détection du cancer du sein, avec 75 % à 83 % des patientes le découvrant ainsi. L'étude espagnole montre que les cancers HER2+ sont moins souvent détectés par dépistage, suggérant qu'ils échappent aux programmes classiques. En revanche, notre étude met en évidence un rôle clé des symptômes inflammatoires (20,8 %) dans la détection des cancers HER2+, montrant que ces signes cliniques, en plus de l'autopalpation, sont cruciaux pour un diagnostic précoce, surtout pour ce sous-type de cancer.

2.2. Délai de consultation :

C'est le temps écoulé entre le premier signe de la maladie et la date de la première consultation chez un médecin. Dans notre étude, ce délai était en moyenne 4,5 mois avec un minimum de 10 jours et un maximum de 4 Ans. Ce délai tardif serait dû dans les pays en voie de développement au manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires. Cependant dans les pays développés, il serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population contre ce cancer.

Les délais de consultation pour le cancer du sein HER2+ varient significativement selon les pays. Une étude menée En Ouganda[51], dirigée par Moses et al a rapporté un délai de 12mois[52]. En Tunisie[53], des études indiquent un délai de 6,8 mois .En revanche, Au Etats-Unis une étude a révélé

34 jours comme délai Moyen de de consultation [54]

Etude	Délai moyen de consultation
Fatma et al (Tunisie)	6,8 mois
Moses et al (ouganda)	12 mois
Eckhert et al (Etats-unis)	1,1 mois
Notre série	4,5 mois

Tableau 5 : Répartition selon le Délai moyen de consultation par mois dans les différentes séries

Notre délai de 4,5 mois est inférieur à celui rapporté dans certaines études menées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, mais reste supérieur aux délais observés dans les pays à revenu élevé. Cette position intermédiaire souligne la nécessité de poursuivre les efforts pour réduire les délais de consultation, notamment en renforçant les programmes de dépistage précoce, en améliorant l'accès aux soins et en sensibilisant la population à l'importance d'une consultation rapide en cas de symptômes.

2.3. Le siège de la tumeur :

– Étude égyptienne (Gharbiah Cancer Registry, 2013)

Cette étude a analysé 5 459 cas de cancer du sein en Égypte. Globalement, une prédominance du sein gauche a été observée (ratio gauche/droite de 1,16). Cependant, chez les patientes présentant des tumeurs HER2 positives, une prédominance du sein droit a été notée (ratio gauche/droite de 0,63 ; $p = 0,02$), indiquant une association significative entre le statut HER2 et la latéralité.[55]

– Étude américaine (SEER & TCGA, 2022)

Cette recherche a montré que les tumeurs du sein gauche étaient

associées à une biologie plus agressive, notamment une expression accrue des gènes liés à la prolifération cellulaire. Les tumeurs HER2 positives étaient plus fréquentes du côté gauche. De plus, les patientes avec des tumeurs du sein gauche présentaient des taux de réponse pathologique complète plus faibles après chimiothérapie néoadjuvante (15,4 % contre 29,9 % pour le sein droit ; $p= 0,036$).[56]

– **Étude coréenne (Korean Breast Cancer Society, 2022)**

Une analyse de 171 500 patientes a révélé une légère prédominance du sein gauche (ratio gauche/droite de 1,031 ; $p < 0,001$). Le statut HER2 a été identifié comme un facteur influençant la latéralité, bien que l'étude n'ait pas précisé la direction de cette influence.[57]

Dans notre série, le sein droit était le plus fréquemment atteint, avec 12 cas représentant 55,6 % des patientes, contre 9 cas pour le sein gauche, soit 44,4 %. Nos résultats ressemblent à **l'étude égyptienne** pour les patientes HER2+. La prédominance du sein droit, Elle est **opposée** aux résultats généraux de la population dans les études **américaine** et **coréenne**, où le sein gauche domine mais sans information sur le statut HER2+.

Étude	Latéralité générale
Gharbiah (Égypte, 2013)	Pour les HER2+, prédominance du sein droit
SEER & TCGA (USA, 2022)	HER2+ plus fréquent à gauche
Korean Breast Cancer Society (Corée, 2022)	Statut HER2 influence latéralité (direction non précisée)
Notre série	Sein droit prédominant

Une étude menée à l'Hôpital Général Régional 72 au Mexique a analysé 1 380 cas de cancer du sein. Parmi les tumeurs HER2+, 56 % étaient localisées dans le quadrant supéro-externe (QSE), 8 % dans le quadrant supéro-interne

(QSI), 7 % dans le quadrant inféro-externe (QIE), 3 % dans le quadrant inféro-interne (QII) et 26 % dans la région médiane. Cette distribution suggère une prédominance des tumeurs HER2+ dans le QSE, bien que la région médiane présente également une proportion significative de cas.[58]

La localisation tumorale par quadrant a pu être précisée chez 22 patientes, soit 88,8 % de la population étudiée. Parmi celles-ci, les tumeurs situées dans le quadrant supéro-externe étaient les plus fréquentes, représentant 56 % des cas.

Les deux études trouvent 56 % de tumeurs dans le quadrant supéro-externe (QSE), ce qui est cohérent avec notre étude.

2.4. La taille de la tumeur :

Notre série de 24 patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif présente une répartition tumorale selon la classification TNM comme suit :

- **T2 (nodule de 2 à 5 cm) :** Ce stade a été observé chez **10 patientes**, soit **41 %**.
- **T3 (nodule > 5 cm sans extension à la paroi thoracique ou cutanée) :** Identifié chez **7 patientes**, soit **29 %**.
- **T4 (nodule > 5 cm avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau) :** Observé chez **5 patientes**, soit **21 %**.
- **Taille tumorale non déterminée :** Chez **2 patientes (9 %)**, la taille de la tumeur n'a pas pu être évaluée cliniquement, rendant la classification TNM imprécise.

Une étude rétrospective menée au Brésil sur 1 142 patientes atteintes de cancer du sein HER2+ a révélé la distribution suivante des stades au moment du diagnostic : **Stade I : 19,4 % – Stade II : 42,9 % – Stade III : 37,7 %** [59]

Taucher et al. ont constaté une relation inverse entre la taille de la tumeur et le statut HER2, seulement 32,8 % des 67 patientes atteintes de tumeurs de plus de 5 cm qui étaient HER2-positives .[59]

Dans notre série, les cancers du sein de stade cT2 sont les plus fréquents, représentant 41% de tous les cas. On trouve que c'est cohérent avec l'étude qui a été faite au Brésil.

2.5. Les aires ganglionnaires :

L'examen des aires ganglionnaires se fait sur la patiente assise en laissant tomber l'épaule de façon à relâcher l'aponévrose du creux de l'aisselle :

- ♣ le groupe mammaire externe sera recherché en raclant de haut en bas le gril costal;

- ♣ le groupe huméral sera recherché en portant la main au sommet du creux de l'aisselle, derrière le grand pectoral, la paume de la main de l'examineur étant en dehors.

- ♣ le groupe scapulaire inférieur sera recherché, la main en pronation au contact de la paroi du creux axillaire ;

- ♣ Examen du creux sus-claviculaire Il se fait sur la patiente assise, le médecin se mettant derrière elle, les doigts posés dans le creux sus-claviculaire, en demandant à la patiente de tousser.

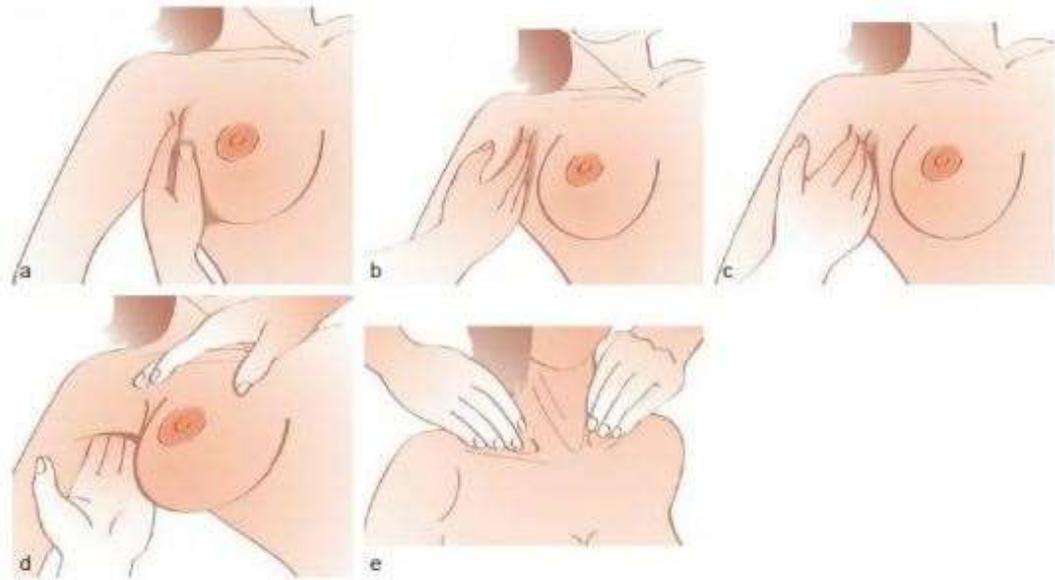


Tableau 6 : Schéma représentant la technique de recherche des ganglions du sein.

Dans notre série, l'examen clinique a objectivé la présence d'adénopathies axillaires chez 8 patientes, soit 32 % des cas. Ce taux est comparable à celui rapporté dans la littérature. Par exemple :

Cortazar et al. (2014), dans une méta-analyse incluant des patientes HER2+ traitées par traitement néoadjuvant, rapportent la présence d'adénopathies axillaires cliniques dans environ 35 à 40 % des cas [60]. De même, dans l'étude **NEOSPHERE** menée par **Gianni et al. (2012)**, la fréquence des adénopathies cliniques était d'environ 38 % [61]. Dans l'étude **PREDIX HER2** (**Hurvitz et al., 2021**), la proportion de patientes présentant des adénopathies axillaires était d'environ 30 % [62].

Étude	Nombre de patientes	Fréquence des adénopathies axillaires
Cortazar et al. (2014)	> 11 000	35-40 %
NEOSPHERE (Gianni et al., 2012)	417	38 %
PREDIX HER2 (Hurvitz et al., 2021)	202	30 %
Notre série	25	32 %

Tableau 7 : Tableau comparant l'atteinte des ganglions avec les autres études

Notre résultat de 32 % est donc cohérent avec ces données, traduisant des caractéristiques tumorales similaires aux cohortes internationales

2.6. Examens des autres appareils :

Il est ensuite réalisé :

- ◆ Un examen clinique pulmonaire ;
- ◆ Un examen clinique du foie, de l'abdomen ;
- ◆ Un examen gynécologique

3. Les données des examens complémentaires :

3.1. Mammographie :

Dans notre série 68 % des lésions détectées à la mammographie étaient classées ACR 5, tandis que 32 % étaient classées ACR4.

La mammographie est efficace pour détecter les lésions mammaires suspectes, en particulier chez les femmes âgées de 50 à 74 ans. Elle est en général inutile chez la femme jeune (< 30 ans) car le sein est trop dense et le cancer exceptionnel avant cet âge. Il en est de même chez la femme enceinte ou allaitant.

Cependant, les cancers HER2+ sont souvent plus agressifs et évoluent rapidement, ce qui peut les rendre moins susceptibles d'être détectés par des mammographies de routine.

L'apparence typique du cancer du sein HER2 positif à la mammographie est celle d'une masse irrégulière avec des contours spéculés. et est souvent associée à la présence de microcalcifications.[63]

Une étude espagnole a révélé que la prévalence des cancers HER2+ détectés par dépistage était significativement plus faible (6,4 à 8,8 %) que celle des cancers détectés en dehors du dépistage (13 à 16,4 %) . Cela suggère que les cancers HER2+ sont moins fréquemment identifiés lors des programmes de dépistage standard.[64]

Classification ACR : Une classification a été proposée par l'American College of radiology (ACR), l'École européenne de cancérologie (ESO), l'Anaes et l'HAS. Ces organismes conseillent de formuler les hypothèses diagnostiques liées à la lecture des mammographies selon une classification standardisée allant de la normalité à la quasi-certitude de malignité.

Classification ACR/Bi-Rads	signification	Conduite à tenir
1	Normal	Surveillance standard
2	Lésions bénignes (kystes, macro calcifications)	Surveillance standard
3	Anomalie très probablement bénigne	Surveillance rapprochée (4 à 6 mois)
4	Anomalie suspecte	Biopsie
5	Anomalie très suspecte	Biopsie

Tableau 8 : Classification ACR/Bi-Rads mammographique (American College of Radiology)

3.2. Echographie mammaire :

Grâce aux avancées technologiques, l'échographie mammaire est devenue un complément essentiel à la mammographie. Réalisée en temps réel à l'aide d'une sonde haute fréquence (7,5 à 10 MHz, voire jusqu'à 13 MHz), elle offre une analyse précise de toutes les structures mammaires.

La qualité de l'examen dépend à la fois de la performance de l'appareil et, de manière primordiale, de l'expérience de l'opérateur, le temps d'exploration échographique étant déterminant. En plus de localiser et de mesurer les lésions, l'échographie permet également de guider des gestes interventionnels tels que les ponctions ou les biopsies.

Les indications de l'échographie mammaire varient selon la densité des seins et la catégorie ACR. Elle est principalement indiquée devant des anomalies ACR 3 et 4 sur seins denses, afin de différencier un kyste d'une lésion tissulaire ou de rechercher une tumeur non visible radiologiquement, notamment en présence de microcalcifications.

En cas d'ACR 5, l'échographie est utile pour évaluer l'éventuelle multifocalité des lésions.

En revanche, elle n'est pas indiquée pour l'évaluation de lésions classées ACR 2.[65]

3.3. IRM Mammaire :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire avec injection de produit de contraste présente une très haute sensibilité pour la détection du cancer du sein. La sémiologie des carcinomes repose principalement sur la dynamique de la prise de contraste :

Les tumeurs malignes se traduisent par des lésions aux contours spiculés, avec une prise de contraste rapide au temps précoce suivie d'une décroissance rapide du signal (phénomène de « washout »).

À l'inverse, les lésions bénignes présentent des contours réguliers, une prise de contraste retardée et une décroissance lente.

L'absence de rehaussement (hormis le signal vasculaire) exclut en général la présence d'un carcinome invasif de plus de 3 mm.

Un rehaussement lent et progressif est davantage en faveur d'une lésion bénigne.

Principales indications de l'IRM mammaire :

Dépistage du cancer du sein chez les femmes jeunes à haut risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou BRCA2).

Exploration de anomalies cliniques non visibles en mammographie et échographie.

Bilan d'extension locorégionale d'un cancer du sein prouvé.

Recherche de récurrence locale chez des patientes antérieurement opérées et irradiées.[66]

Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié d'une IRM mammaire.

3.4. Le bilan d'extension :

Dans notre série, toutes les patientes ayant bénéficié d'un bilan d'extension initial ont présenté un bilan d'extension négatif.

Le bilan d'extension de première intention peut reposer sur l'une des options suivantes :

- Scanner thoraco–abdomino–pelvien et scintigraphie osseuse
- PET–TDM au 18–FDG (stade IIB à IV, cancer du sein inflammatoire, suspicion de récurrence, évaluation thérapeutique en cas de chimiothérapie néoadjuvante (en cours d'évaluation)).[67]

3.5. Biopsie mammaire :

Les microbiopsies réalisées à l'aide d'aiguilles de calibres 14 ou même 11 peuvent être effectuées sous anesthésie locale à l'aide d'un pistolet automatique.

Elles permettent d'obtenir un échantillon de tissu pour un examen anatomopathologique. Cette procédure permet d'évaluer l'aspect invasif de la lésion et de doser les récepteurs.

Pour les anomalies infracliniques, les macrobiopsies doivent être réalisées sous guidage stéréotaxique ou échographique (Anaes, 1998).

Grâce à une table spéciale, il est également possible de prélever des carottes tissulaires d'un diamètre compris entre 5 et 20 mm, à l'aide d'instruments avancés pour les biopsies du sein.

Dans notre étude, une biopsie échoguidée a été réalisée chez 22 patientes (91,6%).

4. Données anatomopathologiques:

4.1. Etude histologique :

4.1.1. Le type histologique :

Le type histologique est un facteur pronostique bien établi, déterminé par la morphologie de la tumeur observée au microscope optique. Plusieurs classifications ont été suggérées au fil du temps. Celle de l'OMS, datant de 1981, se basait exclusivement sur l'aspect morphologique et identifiait 14 entités distinctes de carcinomes infiltrants. La classification OMS révisée en 2013, prenant en compte à la fois les critères morphologiques et immunohistochimiques, distingue désormais les types et sous-types suivants:

Les tumeurs épithéliales ou <u>carcinomes</u> mammaires
Tumeurs épithéliales non infiltrantes
Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)
Carcinome lobulaire in situ (CLIS)
Tumeurs épithéliales infiltrantes
Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique
Carcinome lobulaire infiltrant
Carcinome mucineux (colloïde)
Carcinome médullaire
Carcinome tubuleux
Carcinome papillaire
Carcinome apocrine
Carcinome cribriforme
Carcinome métaplasique
Carcinome adénoïde kystique
Carcinome sécrétant juvénile
Carcinome endocrine
Carcinome à cellules riches en lipides
Carcinome à cellules acineuses
Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
Carcinome oncocytaire
Carcinome inflammatoire
Maladie de Paget du mamelon
Autres (carcinome sébacé, micro papillaire...)
Les tumeurs conjonctives
Sarcomes mésoenchymateux (fibrosarcome, angiosarcome...)
Sarcome phyllode (tumeur conjonctivo-épithéliale)
Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)
Les métastases mammaires

Tableau 9 : Classification OMS 2013 des tumeurs malignes du sein.

Dans notre étude le type anatomopathologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant de type non spécifique (NST), représentant **78 %** des cas (19 patientes). Le carcinome lobulaire infiltrant était retrouvé dans **16 %** des cas (4 patients), tandis que les autres types histologiques regroupaient le reste des cas.

Les carcinomes canaux infiltrants, actuellement appelés carcinomes infiltrants de type non spécifique.

En général, le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représente 70 à 80% des cancers infiltrants, en 2^{ème} rang on le trouve le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représentant ainsi 5 à 15 % des cancers infiltrants.

Selon une étude vietnamienne Parmi 237 patientes atteintes de cancer du sein HER2+, 77,35% présentaient un carcinome invasif de type non spécifique (NST).[68]

Une autre étude a été réalisée au Etats-Unis sur 328 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ,a révélé que le **carcinome canalaire infiltrant** est significativement plus fréquent avec un pourcentage de 88,7% que le lobulaire qui représente seulement 11,3% dans les cas HER2+.[69]

les deux études citées (vietnamienne et Américaine) montrent une forte prédominance des carcinomes canaux infiltrants, notamment pour les cancers HER2+, ce qui pourrait suggérer une association plus marquée entre HER2+ et le type canalaire infiltrant.

4.1.2. Grade histologique SBR :

La classification SBR (Scarff-Bloom-Richardson), également connue sous le nom de score de Nottingham, est un système histopathologique

utilisé pour évaluer le grade des carcinomes mammaires invasifs, notamment carcinome canalaire invasif de type non spécifique (NST).

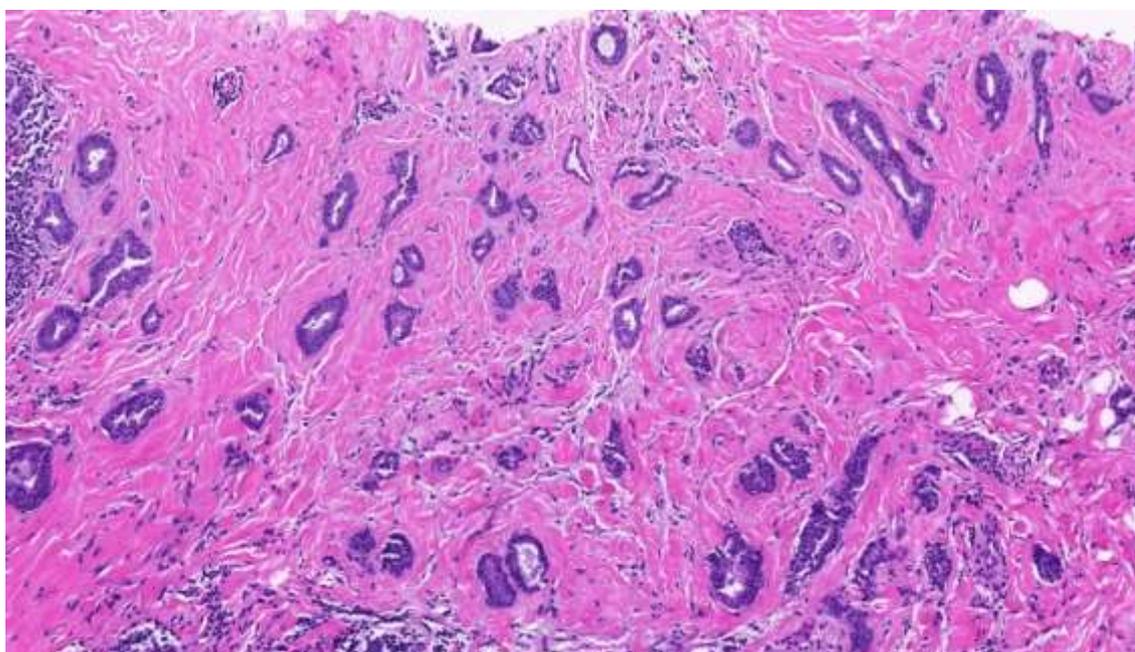
Cette classification repose sur l'analyse de trois critères morphologiques des cellules tumorales :[1]

Formation tubulaire : évalue la proportion de la tumeur formant des structures tubulaires.

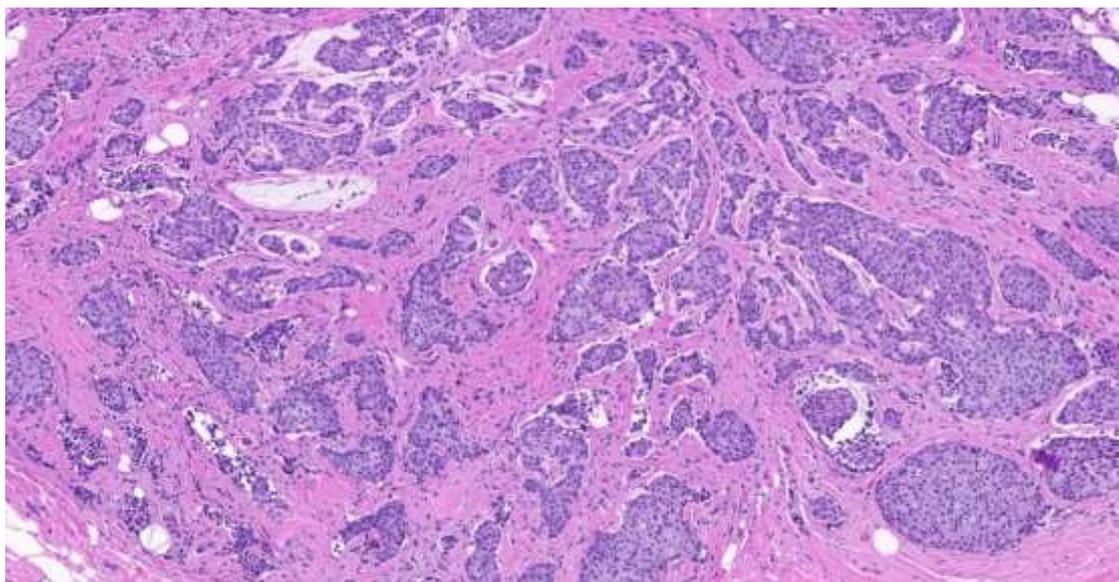
Pléomorphisme nucléaire : analyse la variation de taille et de forme des noyaux cellulaires.

Compte mitotique : détermine le nombre de figures mitotiques observées dans un champ à fort grossissement.

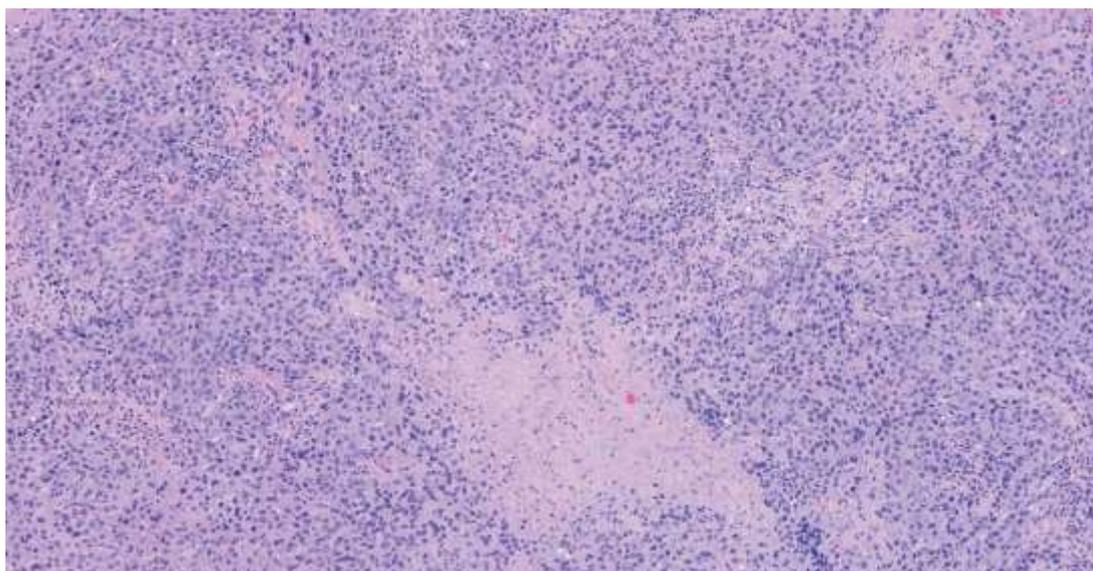
Chaque critère est noté de 1 à 3 points, et la somme des scores donne le grade histologique global :



Grade I (score 3–5) : tumeur bien différenciée, ressemblant fortement au tissu mammaire normal (RAKHA MD et al)[70]



Grade II (score 6–7) : tumeur modérément différenciée, avec des caractéristiques intermédiaires. (RAKHA MD et al)[70]



Grade III (score 8–9) : tumeur peu ou indifférenciée, montrant une grande anomalie par rapport au tissu normal. (RAKHA MD et al)[70]

Dans notre série, la majorité des tumeurs présentaient un grade élevé selon la classification SBR, avec 38 % de grade 3 (9 patientes) et 45 % de grade 2 (11 patientes). En revanche, les tumeurs bien différenciées (grade 1) ne représentaient que 4 cas.

Étude de l'Hôpital Cheikh Khalifa à Casablanca (2024)

Cette étude a révélé que 38,1 % des tumeurs HER2+ étaient de grade III, 57,5 % de grade II et 4,4 % de grade I. Bien que la proportion de grades élevés soit comparable, la prévalence de HER2+ était plus faible (18,9 %) dans cette étude.[71]

Étude sur les caractéristiques cliniques des cancers du sein HER2+ (2010)

Cette étude a observé que 54 % des tumeurs HER2+ étaient de grade III, 38 % de grade II et 8 % de grade I. Ces résultats corroborent les données précédentes, indiquant une association entre HER2+ et grades histologiques élevés.[72]

Étude multicentrique sur les cancers du sein HER2+ traités par trastuzumab (2010)

Cette étude a inclus 230 femmes traitées par trastuzumab. Parmi elles, 54 % présentaient un grade histologique SBR III, 38 % un grade II et 8 % un grade I. Cette distribution est similaire à la vôtre, suggérant une forte proportion de tumeurs agressives dans les cancers du sein HER2 positifs.[73]

Étude	Proportion de HER2+	Grade I (%)	Grade II (%)	Grade III (%)	Observations
Notre étude	100%	17%	45%	38 %	Forte proportion de grades élevés
Étude multicentrique (2010)	88,3 %	8 %	38 %	54 %	Distribution similaire des grades
Cheikh Khalifa (2024)	18,9 %	4,4 %	57,5 %	38,1 %	Proportions similaires de grades élevés
Étude clinique (2010)	Non précisé	8 %	38 %	54 %	Corrélation avec HER2+ et grades élevés

Tableau 10 : Comparaison du grade SBR avec d'autres études

Les données de notre étude sont cohérentes avec celles d'autres recherches, suggérant une tendance générale vers des grades histologiques plus élevés chez les cancers du sein HER2 positifs.

4.1.3. Le marqueur de prolifération Ki67 :

Ki-67 est une protéine nucléaire exprimée dans toutes les phases du cycle cellulaire, sauf la phase G0. Sa présence est associée à une prolifération cellulaire active. Dans le contexte du cancer du sein HER2+, un taux élevé de Ki-67 est généralement corrélé à une agressivité tumorale accrue et à un risque plus élevé de récurrence. Cependant, son rôle précis dans ce sous-type reste un sujet de débat[74]

Certaines études suggèrent que, bien que Ki-67 soit un indicateur de prolifération, son impact pronostique dans les cancers HER2+ pourrait être moins significatif que dans les sous-types HER2-négatifs. Par exemple, une étude a observé que l'expression élevée de Ki-67 n'était pas associée à une survie globale significativement différente dans les groupes HER2+ et triple négatif, mais était un facteur pronostique dans le groupe HR+ (récepteur hormonal positif) .[75]

L'index de prolifération Ki-67 a été évalué par technique immunohistochimique chez toutes les patientes de notre série, composée de 24 patientes. Parmi celles-ci, 52,3 % des patientes (soit environ 13 patientes) avaient un taux compris entre 15 % et 30 %. Par ailleurs, 23,8 % des patientes (soit environ 6 patientes) avaient un taux inférieur ou égal à 15 %.

Nous avons trouvé chez les 6 patientes restées un taux supérieur à 30%.

4.1.4. Les récepteurs hormonaux :

La détection des récepteurs hormonaux dans les tumeurs mammaires se fait principalement par une technique immunohistochimique (IHC), qui permet de visualiser la présence de ces récepteurs dans les cellules tumorales. Un autre moyen de détection, bien que moins fréquemment utilisé, est la méthode de PCR en temps réel, permettant d'analyser l'expression des gènes codant pour ces récepteurs. Lors de l'IHC, la présence des récepteurs hormonaux est évaluée en fonction de l'intensité et de la proportion de cellules tumorales exprimant les récepteurs.

La classification de la positivité des récepteurs hormonaux se fait selon des critères définis par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et l'CAP (College of American Pathologists). Un cancer est considéré comme positif aux récepteurs hormonaux si plus de 1% des cellules tumorales sont positives pour les récepteurs des œstrogènes ou de la progestérone. Cependant, il est important de noter qu'une expression plus élevée, notamment plus de 10% de cellules positives, est généralement associée à une meilleure réponse au traitement hormonal.

L'objectif principal de la détection des récepteurs hormonaux est de guider la décision thérapeutique. En effet, les cancers du sein positifs aux récepteurs hormonaux (ER+ et/ou PR+) répondent bien à la thérapie endocrinienne, qui inhibe l'effet des œstrogènes ou diminue leur production. Ce traitement peut être administré sous forme de tamoxifène (inhibiteur du récepteur des œstrogènes) ou d'inhibiteurs de l'aromatase (qui bloquent la conversion des androgènes en œstrogènes), et il a montré une réduction du risque de récurrence.

Dans le cas des cancers HER2+, la présence de récepteurs hormonaux est particulièrement importante car elle permet de choisir des thérapies combinées, associant des inhibiteurs de HER2 (comme le trastuzumab) et des thérapies hormonales. Ces traitements combinés ont montré des bénéfices en termes de survie sans progression et de survie globale.

Dans notre échantillon de 24 patientes atteintes de cancer du sein HER2+ localisé, 42% des patientes sont négatives pour les récepteurs hormonaux, tandis que 58% présentent au moins un type de récepteur (œstrogène ou progestérone). Selon une étude menée par André et al. (2014)[76], environ 60% des cancers du sein HER2+ peuvent être positifs pour les récepteurs hormonaux. Cependant, d'autres études rapportent des taux plus faibles de co-expression des récepteurs hormonaux et HER2+, se situant entre 40% et 50% (Slamon et al., 2001; Denkert et al., 2006)[77]. Ces résultats suggèrent que la présence des récepteurs hormonaux dans les cancers HER2+ peut varier en fonction des sous-groupes histopathologiques et des facteurs cliniques des patientes, tels que l'âge, la taille de la tumeur et les antécédents familiaux.[78]

Étude / Échantillon	Nombre de patientes	% Positives aux récepteurs hormonaux	% Négatives aux récepteurs hormonaux	Type de récepteurs détectés
Votre étude (n=24)	24	58%	42%	ER et/ou PR
André et al. (2014)	Non spécifié	~60%	~40%	ER et/ou PR
Slamon et al. (2001)	Non spécifié	50-60%	40-50%	ER et/ou PR
Denkert et al. (2006)	Non spécifié	40-50%	50-60%	ER et/ou PR

Tableau 11 : Comparaison du statut hormonal du cancer du sein her2+ dans plusieurs études

Les résultats de notre série sont conformes à ce qui est publié dans la littérature, Il est intéressant de noter que bien que les cancers HER2+ aient tendance à être plus agressifs, la présence simultanée des récepteurs hormonaux est associée à un meilleur pronostic et à une réponse plus favorable aux traitements combinés. Les patientes de notre échantillon présentant des récepteurs hormonaux positifs bénéficieront probablement de ces approches thérapeutiques combinées, ce qui pourrait améliorer leurs résultats à long terme.

4.1.5. HER2+

La détermination du statut HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) est essentielle dans la prise en charge du cancer du sein, car l'amplification du gène ou la surexpression de la protéine HER2 est associée à un pronostic défavorable et à l'indication d'une thérapie ciblée anti-HER2.

Deux principales méthodes sont utilisées en pratique clinique pour évaluer le statut HER2 :

Immunohistochimie (IHC) : évalue la surexpression de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales.

Hybridation in situ par fluorescence (FISH) : détecte l'amplification du gène HER2 directement sur le matériel génétique tumoral.

Ces méthodes sont recommandées par les directives de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) . [79]

L'IHC est généralement utilisée en première intention. Les résultats sont interprétés selon un score semi-quantitatif :

Score 0 ou 1+ : absence ou faible expression de HER2, interprétée comme négative.

Score 3+ : forte surexpression homogène de HER2, interprétée comme positive.

Score 2+ : expression équivoque ; une confirmation par FISH est nécessaire.[80]

La FISH est utilisée pour confirmer les cas équivoques en IHC (score 2+). Elle mesure le ratio HER2/CEP17 et le nombre moyen de copies du gène HER2:

Ratio HER2/CEP17 \geq 2.0 ou nombre moyen de copies de HER2 \geq 6.0 : amplification confirmée, statut HER2 positif.

Ratio HER2/CEP17 $<$ 2.0 et nombre moyen de copies de HER2 $<$ 4.0 : pas d'amplification, statut HER2 négatif.

Les cas intermédiaires nécessitent une évaluation supplémentaire selon les directives ASCO/CAP . [81]

L'approche diagnostique standard est la suivante :

Effectuer une IHC sur l'échantillon tumoral.

1. Si le score IHC est 0 ou 1+, le statut HER2 est négatif.

2. Si le score IHC est 3+, le statut HER2 est positif.

3. Si le score IHC est 2+, effectuer une FISH pour déterminer l'amplification du gène HER2.

Dans notre étude Le statut HER2 a été recherché chez 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 positif via un examen par immunohistochimie (IHC) chez 22 patientes, soit 91% de la population étudiée. Un test supplémentaire par méthode d'hybridation « in situ » par fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 8% (2 patientes) chez qui l'IHC .

5. Prise en charge thérapeutique :

5.1. Traitement néoadjuvant :

5.1.1. Les indications :

La chimiothérapie néoadjuvante est une approche thérapeutique couramment utilisée dans le traitement du cancer du sein HER2-positif localisé. Elle permet non seulement de réduire la taille tumorale avant la chirurgie, facilitant ainsi une chirurgie conservatrice, mais aussi d'évaluer la réponse tumorale au traitement, ce qui peut guider les décisions thérapeutiques ultérieures.

Les indications de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein HER2+ localisé :[82]

Selon les recommandations actuelles[83], la chimiothérapie néoadjuvante est indiquée dans les situations suivantes :

Ces recommandations sont issues de sociétés savantes telles que l'INCa, la SFSPM et des institutions médicales canadiennes.[84]

Elles sont basées sur des données probantes et des consensus d'experts pour guider la prise en charge optimale des patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif.[85]

LES INDICATIONS :

Tumeurs de taille ≥ 2 cm (cT2) ou atteinte ganglionnaire clinique (cN+):

Ces patientes bénéficient d'une chimiothérapie néoadjuvante pour augmenter les chances de chirurgie conservatrice et évaluer la réponse tumorale.

Tumeurs T1c (1-2 cm) : La chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée, notamment si des facteurs de risque supplémentaires sont présents. [86]

Tels qu'un grade tumoral élevé ou une expression élevée de Ki 67.

Cancers localement avancés (T3-T4, N2-N3) ou inflammatoires : Dans ces cas, la chimiothérapie néoadjuvante est souvent nécessaire pour réduire la tumeur avant la chirurgie.

Objectif de conservation mammaire : Chez les patientes souhaitant éviter une mastectomie, la chimiothérapie néoadjuvante peut réduire la taille de la tumeur et permettre une chirurgie conservatrice.

Ainsi, les bénéfices démontrés pour les patientes d'une chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante sont [87]:

- ▲ L'augmentation des chances de conservation mammaire (cft 8 essais randomisés comparant à chirurgie première et méta-analyses).
- ▲ Les gains potentiels de survie sans rechute et survie globale par l'administration d'un traitement complémentaire en cas de non pCR (cancers HER2+).[87]

Situation clinique	Indication de chimiothérapie néoadjuvante
Tumeurs de taille ≥ 2 cm (cT2) ou atteinte ganglionnaire clinique (cN+)	Indiquée pour augmenter les chances de chirurgie conservatrice et évaluer la réponse tumorale.
Tumeurs T1c (1-2 cm)	La chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée, surtout si des facteurs de risque supplémentaires sont présents.
Cancers localement avancés (T3-T4, N2-N3) ou inflammatoires	Nécessaire pour réduire la tumeur avant la chirurgie.
Objectif de conservation mammaire	Indiquée pour réduire la taille de la tumeur et permettre une chirurgie conservatrice.

Tableau 12 : Les indications de la chimiothérapie néoadjuvante en cas de cancer du sein her2+ (Institut National du Cancer (INCa))

5.1.2. Protocoles de traitement néoadjuvant : modalités et tolérance

Le traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2+ localisé repose sur l'association d'une chimiothérapie et d'une thérapie ciblée anti-HER2.

Le trastuzumab et le pertuzumab sont deux anticorps monoclonaux humanisés qui ciblent spécifiquement le récepteur HER2 .

Trastuzumab (Herceptin) : se lie au domaine extracellulaire du récepteur HER2, inhibant ainsi la prolifération des cellules tumorales. Il est administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée,

Pertuzumab (Perjeta) : se fixe sur un site différent du récepteur HER2, empêchant sa dimérisation avec d'autres récepteurs de la famille HER, ce qui bloque les voies de signalisation responsables de la croissance tumorale.

La chimiothérapie néoadjuvante occupe une place centrale dans la prise en charge des cancers du sein localisés HER2-positifs. Elle vise à réduire la taille tumorale avant la chirurgie, facilitant ainsi des interventions conservatrices et permettant une évaluation précoce de la réponse

tumorale.[88]

dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein localisé HER2-positif, les **anthracyclines**, les **taxanes** et le **carboplatine** sont parmi les agents chimiothérapeutiques les plus fréquemment utilisés.

Anthracyclines :

Les anthracyclines, telles que la doxorubicine et l'épirubicine, sont des agents intercalants qui perturbent la réplication de l'ADN, entraînant la mort cellulaire. Elles sont couramment utilisées en association avec d'autres médicaments dans les protocoles de chimiothérapie pour le cancer du sein.

Taxanes :

Les taxanes, notamment le **docétaxel** et le **paclitaxel**, inhibent la dépolymérisation des microtubules, bloquant ainsi la division cellulaire. Ils sont largement utilisés en raison de leur efficacité contre divers types de cancers, y compris le cancer du sein.

Carboplatine :

Le carboplatine est un agent alkylant qui interfère avec la réplication de l'ADN. Il est souvent utilisé en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques, notamment dans les cas de cancer du sein triple négatif ou HER2-positif.

Les protocoles actuels visent à maximiser le taux de réponse pathologique complète (pCR), un facteur pronostique majeur, tout en minimisant la toxicité, notamment cardiaque.[89]

Les recommandations internationales (NCCN, ESMO, consensus St. Gallen) valident plusieurs schémas de chimiothérapie associant anthracyclines, taxanes et thérapies ciblées. Les deux grandes catégories de

protocoles sont ceux **avec anthracycline** et ceux **sans anthracycline**, la tendance actuelle étant de privilégier les schémas sans anthracyclines dès lors que le double blocage HER2 est utilisé

▲ **Protocole standard avec anthracyclines : AC–THP :**

Le schéma AC–THP (Tableau 13) est parmi les protocoles utilisés dans le traitement néoadjuvant des cancers du sein localisés HER2+ .Ce protocole est recommandé pour les patientes présentant des tumeurs \geq cT2 ou un envahissement ganglionnaire (cN+), conformément aux directives de l'ESMO et du NCCN.[90]

Dans notre étude et selon les préférences du service d'oncologie médical de l'HMMI , Ce protocole ne s'utilise pas fréquemment ,contrairement au protocole TCHP .

Dans la pratique actuelle, les protocoles sans anthracyclines tendent à devenir majoritaires. À titre d'exemple, Yang et al. (BMC Cancer, 2024) ont publié les données d'un registre portant sur 353 patientes traitées par double blocage HER2. Parmi elles, 60,3% ont reçu le protocole TCbHP (docétaxel, carboplatine, trastuzumab, pertuzumab), tandis que seuls 10,5% ont bénéficié du schéma AC→T+H+P (anthracycline suivie de taxane avec double blocage HER2), et 29,2% du protocole THP (docétaxel, trastuzumab, pertuzumab sans carboplatine).[91]

Le protocole AC–THP est généralement bien toléré[92], tandis que , il peut entraîner certaines toxicité, comme c'est le cas avec beaucoup de protocoles de chimiothérapie.

Parmi les toxicités sérieuses de ce protocole on trouve :

–**La Toxicité cardiaque** : associés à l'Herceptine, en particulier dans le

contexte d'un traitement combiné avec des agents comme la doxorubicine et le cyclophosphamide. bien qu'assez rare mais c'est un facteur critique qui peut engendrer le pronostic vital, surtout si la patiente présente déjà des facteurs de risque cardiovasculaires.

Dans une étude portant sur 57 patientes traitées par le protocole AC-THP, 3,5 % ont développé une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la NYHA, et 12,3 % ont présenté une baisse significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) sans symptômes cliniques.[93]

il y a d'autres effets indésirables qu'on peut citer :[94]

- **Fatigue** : 83 % des patientes ont signalé une fatigue pendant le traitement .

- **Nausées** : 45 % des patientes ont éprouvé des nausées .

- **Neuropathie périphérique** : 48 % des patientes ont développé une neuropathie périphérique

- **Diarrhée** : 35 % des patientes ont rapporté des épisodes de diarrhée

Dans notre étude, 27% des patientes ont présenté des toxicités hématologiques (neutropénies ou autres cytopénies), un taux à peu près équivalent aux fréquences rapportées dans la littérature récente (20-40% selon le schéma)[95]

– Le faible pourcentage des patientes ayant bénéficiées du protocole avec anthracycline, rendre le taux de la toxicité cardiaque minime dans notre série.

Tableau 13:Récapitulatif du protocole AC-THP[96]

Phase	Médicament	Posologie standard	Fréquence / Durée	Voie	Objectif
Phase AC	Doxorubicine (Adriamycine)	60 mg/m ²	J1, toutes les 3 semaines × 4 cycles	IV (bolus)	Cytoréduction, efficacité sur cellules HER2+
	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	J1, toutes les 3 semaines × 4 cycles	IV (perfusion)	Potentialisation de l'effet de l'AC
Phase THP	Docétaxel (Taxotère)	75–100 mg/m ²	J1, toutes les 3 semaines × 4 cycles	IV (perfusion 1h)	Agent cytotoxique complémentaire
	Trastuzumab (Herceptine)	Dose de charge : 8 mg/kg, puis 6 mg/kg	Toutes les 3 semaines × 4 cycles, puis jusqu'à 1 an	IV (perfusion lente)	Ciblage HER2, prévention rechute
	Pertuzumab (Perjeta)	Dose de charge : 840 mg, puis 420 mg	Toutes les 3 semaines × 4 cycles, puis jusqu'à 1 an (selon schéma)	IV (perfusion lente)	Ciblage HER2 (complémentaire à trastuzumab)

▲ Protocole standard sans anthracyclines TCHP :

Ce schéma (Tableau 15) présente un profil de tolérance favorable, avec moins de réductions de doses, moins d'hospitalisations et un taux de discontinuation plus faible par rapport à AC–THP .[97]

Le protocole TCHP est généralement bien toléré, mais la myélosuppression (réduction des cellules sanguines) due au Taxanes ,et les effets secondaires cardiaques à cause de Herceptine (trastuzumab) ,Ils nécessitent une attention particulière.

Les effets secondaires peuvent être gérés par une surveillance régulière, l'ajustement des doses et l'ajout de traitements de soutien, comme des facteurs de croissance ou des médicaments pour contrôler les nausées.

En ce qui concerne la tolérance :

Le schéma TCHP présente un risque plus bas de neutropénie fébrile par rapport à l'AC–THP [98] l'administration du G–CSF chez les patientes ayant bénéficiées d'un protocole AC–THP est recommandé demblé pour diminuer ce risque .

La cardiotoxicité est une complication qu'on peut trouver également dans le protocole TCHP à cause de l'utilisation du trastuzumab , mais elle est plus prononcée avec le protocole AC–THP en raison de l'utilisation de l'anthracycline (doxorubicine), connue pour ses effets sur le cœur.

Plusieurs effets indésirables communs aux deux protocoles tel que : la fatigue , l'alopecie, les troubles gastro–intestinaux, bien que leur fréquence et leur intensité puissent varier en fonction des agents utilisés.

Effet secondaire	TCHP (%)	AC-THP (%)
Neutropénie fébrile (G3-4)	1	10
Diarrhée	71	35
Nausées	38	45
Fatigue	67	83
Neuropathie périphérique	25	48
Cardiotoxicité	Faible	27

Tableau 14: Tableau regroupant les principaux effets indésirables des deux protocoles[98]

Phase	Médicament	Posologie standard	Fréquence / Durée	Voie d'administration	Objectif principal du protocole
1	Docétaxel	75 mg/m ² IV	Toutes les 3 semaines x 6 cycles	Intraveineuse (IV)	Chimiothérapie cytotoxique
1	Carboplatine	AUC 6 (dose calculée selon la clairance rénale) IV	Toutes les 3 semaines x 6 cycles	Intraveineuse (IV)	Chimiothérapie cytotoxique
1	Trastuzumab	Dose initiale de 8 mg/kg IV, puis 6 mg/kg IV	Toutes les 3 semaines x 6 cycles	Intraveineuse (IV)	Thérapie ciblée anti-HER2
1	Pertuzumab	Dose initiale de 840 mg IV, puis 420 mg IV	Toutes les 3 semaines x 6 cycles	Intraveineuse (IV)	Thérapie ciblée anti-HER2
2	Trastuzumab	6 mg/kg IV	Toutes les 3 semaines, jusqu'à 1 an	Intraveineuse (IV)	Maintien de la thérapie ciblée

Tableau 15:Tableau sur l'utilisation du protocole TCHP[99]

HER2 +++	<ul style="list-style-type: none"> • 3-4 EC100/AC60 suivis de 3-4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total • Adjonction de pertuzumab au Trastuzumab en néoadjuvant (AMM européenne) • Des alternatives sans anthracyclines sont disponibles (voir colonne options) 	<p>En cas d'exposition antérieure ou contre-indication aux anthracyclines</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-6 docétaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou • 6 docétaxel 75* carboplatine AUC 5 +Trastuzumab Puis poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total • Schémas de dose dense sont une option mais n'ont pas démontré leur intérêt dans les tumeurs HER2+ • *Le docétaxel peut être remplacé par du paclitaxel hebdomadaire
-----------------	---	---

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des protocoles les plus utilisés en cas de cancer du sein her2+ localisé [100]

5.1.3. Évaluation de l'efficacité du traitement néoadjuvant dans le cancer du sein HER2+

L'utilisation croissante du traitement néoadjuvant (chimiothérapie associée aux thérapies ciblées anti-HER2) dans le cancer du sein localisé HER2+ nécessite une évaluation rigoureuse de la réponse tumorale. L'objectif thérapeutique principal est souvent l'obtention d'une réponse pathologique complète (RPC), marquée par la disparition de toute tumeur invasive résiduelle. Cette RPC est reconnue comme un biomarqueur pronostique majeur, particulièrement chez les tumeurs HER2+ (surtout de phénotype HR-négatif) où elle s'accompagne d'une nette amélioration de la survie sans récurrence[101]. Cependant, la corrélation entre la réponse obtenue et la survie à long terme est complexe, et chaque modalité d'évaluation présente des limites spécifiques. La discussion qui suit passe en revue les méthodes cliniques, radiologiques et histopathologiques d'évaluation de la réponse néoadjuvante, en insistant sur l'importance clinique de la RPC et sur les faiblesses inhérentes à chaque approche.

Évaluation clinique :

L'examen clinique (palpation des masses mammaires et des aires ganglionnaires, évaluation du volume tumoral) est la première modalité d'évaluation lors du traitement néoadjuvant. On estime classiquement la réponse par comparaison des dimensions tumorales (méthodes de l'OMS ou critères RECIST adaptés) avant et après chaque cycle. Néanmoins, la palpation tumorale est notoirement peu reproductible et manque de précision pour mesurer les petites lésions résiduelles ou multicentriques[102].

La fibrose cicatricielle induite par la chimiothérapie peut en outre conférer au lit tumoral une consistance ferme pouvant être confondue avec une tumeur encore active, expliquant la surévaluation de la maladie résiduelle à l'examen[102].

[99]De fait, plusieurs études ont montré que l'examen clinique, bien que systématique, sous-estime fréquemment les réponses partielles et ne détecte pas les microfoci microscopiques. Ces limitations cliniques justifient le recours systématique à l'imagerie pour quantifier la réponse.

Cependant, la surveillance clinique de la tolérance au traitement reste un point important pour détecter les effets indésirables qui peuvent être dans certains cas mortel :

a. Toxicité hématologique :

- Neutropénie : surveiller les signes d'infection (fièvre, frissons)
- Anémie et thrombopénie : surveiller la fatigue, les saignements inhabituels, et les ecchymoses.

b. Toxicité cardiaque

- Symptômes cliniques : dyspnée, œdèmes périphériques, fatigue

excessive...

c. Toxicité neurologique

-Neuropathies périphériques : engourdissements, picotements, douleurs dans les extrémités, souvent associés au docétaxel...

d. Toxicité gastro-intestinale

-Nausées, vomissements, diarrhées : évaluer la sévérité et adapter les traitements antiémétiques ou antidiarrhéiques en conséquence.

e. Réactions cutanées et mucites

-Éruptions cutanées, stomatites : inspecter la peau et les muqueuses pour détecter des lésions ou des inflammations.

Évaluation biologique :[103]

a. Bilan hématologique :

-Numération formule sanguine (NFS) : à réaliser avant chaque cycle pour détecter une neutropénie, une anémie ou une thrombopénie induites par la chimiothérapie.

b. Fonction hépatique et rénale

-Bilan hépatique : surveillance des transaminases (ASAT, ALAT) et de la bilirubine.

-Fonction rénale : évaluation de la créatinine et de la clairance pour ajuster les doses si nécessaire.

c. Marqueurs tumoraux

-Bien que non spécifiques, des marqueurs tels que le CA 15-3 peuvent être suivis pour évaluer la réponse au traitement.

Évaluation radiologique :[1 04]

IRM mammaire

L'IRM mammaire reste la modalité d'imagerie de référence pour apprécier la réponse au traitement préopératoire. Son contraste élevé et son aptitude à visualiser tout le parenchyme mammaire en font un outil sensible à la présence de maladie résiduelle. Les méta-analyses et revues systématiques montrent que l'IRM corrèle fortement avec l'extension tumorale résiduelle sur pièce opératoire (coefficient de corrélation médian $\simeq 0,7$) et offre une sensibilité élevée pour prédire la RPC [102]. Dans la population HER2+, où les tumeurs sont souvent très vascularisées, l'IRM met en évidence les foyers résiduels invasifs par leur rehaussement persistant après contraste. En comparaison, l'IRM surpasse de loin l'échographie, la mammographie et l'examen clinique pour évaluer l'étendue de la réponse tumorale.[102]

Toutefois, l'IRM n'est pas infaillible. Elle peut à la fois sous-estimer ou surestimer la taille tumorale résiduelle.

Par exemple, de la fibrose post-thérapeutique très décolorée peut rester indétectable ou apparaître faussement comme une persistance tumorale selon le protocole utilisé [102]. À l'inverse, des foyers de carcinome canalaire in situ (non invasif) peuvent générer un rehaussement tardif ou stable sans représenter une menace pronostique, ce qui complique l'interprétation. L'IRM peut aussi manquer de sensibilité pour des cellules tumorales isolées. Dans le bilan préopératoire, on recommande donc souvent d'associer IRM et examen clinique pour guider le geste chirurgical (notamment localisation des cicatrices pré-TC), mais la décision de conservation du sein est hautement tributaire de la confirmation histologique finale.

Échographie mammaire

L'échographie, simple et peu coûteuse, est largement utilisée en pratique pour suivre l'évolution de la masse tumorale et des adénopathies. Elle permet de mesurer la diminution de la taille du nodule mammaire et d'orienter des biopsies de contrôle si nécessaire. Cependant, son pouvoir prédictif de la réponse est modéré. De nombreuses études montrent que l'échographie est moins précise que l'IRM pour estimer le volume résiduel. [102] .

Elle dépend fortement de l'opérateur et ne visualise pas bien les tumeurs diffusément infiltrantes ou multifocales. De plus, la fibrose post-chimiothérapique peut être confondue avec un tissu tumoral sur les clichés échographiques, entraînant des erreurs d'interprétation semblables à celles de l'examen clinique. En pratique, l'échographie reste utile pour évaluer rapidement la réponse cyclique et repérer des résidus majeurs, mais elle ne peut suppléer aux informations fonctionnelles fournies par l'IRM.

Mammographie

La mammographie a un rôle plus limité dans l'évaluation de la réponse néoadjuvante. Elle reste principalement utilisée en pré-opératoire pour documenter la morphologie initiale et rechercher des microcalcifications. Or, les microcalcifications post-thérapie (souvent liées à un DCIS) ne disparaissent pas toujours même en cas de disparition de l'infiltrat invasif, ce qui peut induire une discordance avec le véritable statut pathologique[105]. De plus, la mammographie standard est moins sensible pour détecter des régressions partielles dans des seins denses, car la diminution de densité du foyer tumoral peut être subtile. L'étude de Portnow et al. souligne qu'après néoadjuvant, la corrélation entre calcifications visibles en mammographie et résidu tumoral

est faible, rendant l'examen peu fiable pour déterminer la réponse réelle[105]. Ainsi, bien qu'elle soit systématique avant et après traitement, la mammographie ne permet pas de conclure de manière certaine sur l'atteinte d'une RPC.

TEP-Scan (Fluorodésoxyglucose PET/CT)

Le rôle du PET-FDG dans le suivi néoadjuvant du cancer du sein n'est pas clairement établi en pratique courante. Des études ont exploré l'évaluation métabolique précoce (par exemple ^{18}F -FDG PET après 2-6 semaines de traitement), cherchant à prédire la pCR finale. L'essai Neo-ALTTO, qui comparait trastuzumab et lapatinib (ou les deux), a notamment étudié la réponse métabolique précoce sur PET. Les résultats ont montré que le changement de SUV (activité métabolique tumorale) initial, bien qu'intéressant, était en réalité un **pire prédicteur de pCR** que le seul statut hormonodépendant : les tumeurs HR-négatives obtenaient plus souvent une pCR que les tumeurs HR-positives indépendamment de la réponse métabolique au PET.

Autrement dit, un PET « PET positif » précoce n'était pas toujours synonyme de pCR, et vice-versa. En pratique, l'imagerie fonctionnelle par PET reste accessoire, peu recommandée pour guider la stratégie chirurgicale, et son utilisation est réservée aux essais cliniques. Son apport principal réside dans la recherche de réponses métaboliques extramammaires éventuelles ou dans l'évaluation de résidus lymphatiques à distance, mais pas dans l'évaluation fine de la réponse mammaire locale.[106]

la radiologie a pour objectif également de surveiller la tolérance du traitement :

1. Surveillance de la toxicité cardiaque :

Les traitements par anthracyclines (comme la doxorubicine) et les thérapies ciblées anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab) peuvent entraîner une cardiotoxicité.

–**Échocardiographie transthoracique (ETT)** : examen de première intention pour évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) avant, pendant et après le traitement.

IRM cardiaque : utilisée en cas de résultats échographiques ambigus ou pour une évaluation plus détaillée de la fonction myocardique.

2. Détection des complications pulmonaires

Certains traitements peuvent provoquer des effets indésirables pulmonaires, tels que la pneumopathie interstitielle ou la fibrose pulmonaire.

–**Radiographie thoracique** : utile pour détecter des anomalies pulmonaires.

–**Scanner thoracique (TDM)** : permet une évaluation plus détaillée en cas de suspicion de complications pulmonaires.

3. Évaluation des effets osseux :

Les traitements hormonaux ou la chimiothérapie peuvent affecter la densité osseuse.

–**Ostéodensitométrie** : recommandée pour évaluer la densité minérale osseuse, notamment chez les patientes ménopausées ou sous traitement prolongé.

4. Surveillance des effets neurologiques

Bien que rares, des complications neurologiques peuvent survenir.

-IRM **cérébrale** : indiquée en cas de symptômes neurologiques pour exclure des causes centrales.

Évaluation anatomopathologique :

L'évaluation anatomopathologique est la seule méthode de référence pour mesurer de manière définitive la réponse au traitement néoadjuvant. À la chirurgie, l'analyse macroscopique et microscopique de la pièce opératoire permet de quantifier précisément les résidus tumoraux dans le sein et les ganglions. La **réponse pathologique complète (RPC)** est strictement définie comme l'absence de tumeur invasive résiduelle dans le sein et les ganglions (statut ypT0/is ypN0 selon la classification de l'AJCC).[107]

Autrement dit, on autorise la présence d'un éventuel carcinome in situ non invasif dans le sein (DCIS) mais aucun contingent invasif.

Certains études ou essais cliniques adoptent même une définition encore plus stricte (« pCR-no DCIS ») exigeant la disparition totale de tout foyer de DCIS.[108]

Dans la littérature, les deux définitions sont utilisées, mais l'analyse CTNeoBC et les recommandations récentes privilégient la définition standard (ypT0/is ypN0) pour les essais néoadjuvants[108]

Plusieurs systèmes de scoring histopathologique ont été proposés pour quantifier la réponse lorsque la RPC n'est pas totale. Le système de **Miller-Payne** (MP) classe la réponse morphologique en 5 grades : le grade 5 correspond à une RPC du sein (aucune cellule tumorale invasive détectable),

tandis que les grades 1 à 4 décrivent des réponses partielles selon le pourcentage de réduction de la masse tumorale.[109]

Grade	Description
1	No change or some alteration to individual malignant cells but no reduction in the overall cellularity
2	A minor loss of tumor cells but overall cellularity still high; up to 30% loss
3	Between an estimated 30% to 90% reduction in tumor cells
4	A marked disappearance of tumor cells such that only small clusters or widely dispersed individual cells remain; more than 90% loss of tumor cells
5	No malignant cells identifiable in sections from the site of tumor; only vascular fibro-elastic stroma remains often containing macrophages. However, DCIS may be present

Tableau 17 : Les critères de Miller Payne

Par exemple, MP grade 1 signifie aucune réponse observable, et MP grade 4 une quasi-disparition avec seulement quelques cellules résiduelles.

Le système **Sataloff** (utilisé principalement pour le sein et les ganglions séparément) ou la **classification de Chevallier** sont d'autres méthodologies décrites, mais le Miller-Payne reste populaire pour sa simplicité.

T-A	Effet thérapeutique total ou pratiquement complet
T-B	Effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50%
T-C	Moins de 50% d'effet thérapeutique, mais effet évident
T-D	Pas d'effet thérapeutique

Tableau 18 : système sataloff

Grade 1	Rémission complète, disparition tumorale complète macro- et microscopique dans le sein et dans l'aisselle
Grade 2	Carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire
Grade 3	Carcinome invasif avec altérations stromales
Grade 4	Rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales

Tableau 19 : Grading de chevalier et al

En revanche, le **Residual Cancer Burden (RCB)**, développé par Symmans, est un indice plus complet qui prend en compte la taille bidimensionnelle et la cellularité de la tumeur résiduelle dans le sein ainsi que le nombre et la taille des métastases ganglionnaires.[110]

Le score RCB peut être utilisé comme une variable continue ou classé en quatre catégories : RCB-0 (pCR), RCB-I (maladie résiduelle minimale), RCB-II (maladie modérée) et RCB-III (maladie importante). [110]

Ce système affine la quantification de la réponse et permet de mieux prédire le pronostic chez les patientes sans pCR, en corrélant chaque classe RCB à des survies différenciées. D'autres outils comme le **Neo-Bioscore** combinent des

facteurs pronostiques cliniques et pathologiques pour estimer le risque résiduel.

La tendance actuelle est de privilégier les protocoles sans anthracyclines lorsqu'un double blocage anti-HER2 (trastuzumab+pertuzumab) est administré. Plusieurs méta-analyses et NMAs confirment qu'ajouter des anthracyclines n'apporte pas de gain de pCR significatif, mais augmente la toxicité[111].

Par exemple, Zhang et al. (2021, 10 379 patientes) ont conclu que les régressions « anthracycline-free » (notamment à base de carboplatine) obtenaient les meilleurs compromis efficacité/toxicité, sans avantage notable à ajouter de l'anthracycline[112]. De même, une méta-analyse de 1 328 patientes a montré un pCR global en moyenne de 53,3 % avec anthracyclines vs 58,0 % sans ($OR \approx 0,84$, $p=0,44$)[113]. Ces analyses soulignent qu'un schéma TCHP (docétaxel/carboplatine) peut remplacer l'anthracycline sans perte de réponse.

Dans la pratique courante, on observe une prédominance croissante des schémas sans anthracyclines. Par exemple, Yang et al. (BMC Cancer 2024) rapportent un registre de 353 patientes traitées par double blocage. Dans cette cohorte, 60,3 % ont reçu un protocole TCbHP (docétaxel/carboplatine/trastuzumab/pertuzumab), seulement 10,5 % un schéma AC→T+H+P (anthracycline + taxane + double HER2) et 29,2 % un protocole THP (docétaxel + H+P sans carboplatine)[114]

L'étude TRAIN-2 elle-même, randomisée contre/sans anthracycline, n'a montré aucun surcroît d'efficacité avec l'anthracycline, mais a mis en évidence davantage de toxicités associées aux anthracyclines (voir ci-

dessous)[115]

Les résultats de notre étude s'harmonisent globalement avec la littérature scientifique récente. Le choix majoritaire du protocole TCHP (75 %) dans notre cohorte est comparable aux pratiques internationales (schéma TCbHP préféré)[116]

Le taux de pCR observé dans notre étude (54 %) s'inscrit dans la fourchette des résultats rapportés. Les essais de phase II/III et registres récents donnent majoritairement des pCR comprises entre 50 et 70 % en contexte de double blocage HER2. Par exemple, le protocole TCHP (docétaxel/carboplatine/H+P) du bras C de l'étude TRYPHAENA (225 patientes) a atteint 66,2 % de pCR[117]

De même, l'essai TRAIN-2 (Van Ramshorst et al. 2021) a obtenu des pCR très élevées (~67-68 % tant avec anthracycline qu'en l'absence d'anthracycline)[118]

tandis que Yang et al. ont noté 52,7 % de pCR globale dans leur cohorte (pCR mammaire 56,1 %)[119]

le résultat de 54 % sur l'ensemble de notre cohorte (58 % RH+) reste tout à fait plausible et cohérent avec la littérature (les patientes RH- bénéficiant disproportionnelle)

En somme, notre étude renforce les observations publiées : les schémas carboplatine-taxane avec double blocage sont efficaces et adoptés largement (80-90 % des cas), avec un pCR élevé (autour de 60 %) sans surcroît de risque cardiaque notable par rapport aux schémas anthracyclines (même des taux de pCR élevés observés).

Définition et implications de la RPC

L'atteinte d'une RPC est le meilleur prédicteur individuel de survie à long terme après néoadjuvant.[120]

Dans la méta-analyse CTNeoBC (Lancet 2014), les patientes atteintes de pCR (ypT0/is ypN0) présentaient un risque de progression ou de décès réduit d'environ 55-85% par rapport aux non-répondeuses, avec l'effet le plus marqué chez les sous-types agressifs (HER2+/HR- et triple-négatif). Chez les tumeurs HER2+ traitées par thérapies ciblées, le hazard ratio pour la survie sans maladie résiduelle était de l'ordre de 0,15 (indiquant un risque réduit de 85%). Ces données illustrent l'impact pronostique majeur de la RPC en pratique clinique : une RPC correspond souvent à une survie sans maladie à 5 ans supérieure à 85-90% dans ces sous-populations.[121]

Cette évidence a conduit les autorités réglementaires (FDA) et les sociétés savantes à considérer la RPC comme un critère intermédiaire-clé pour les essais néoadjuvants.[122]

Les limites des méthodes d'évaluation

Chaque modalité d'évaluation présente des limites importantes. L'examen clinique, comme on l'a noté, souffre d'une variabilité inter-observateur et ne détecte pas la maladie microscopique. L'imagerie peut donner des réponses faussement optimistes ou pessimistes : ainsi, une IRM peut surestimer le résidu en cas de zones de nécrose ou d'inflammation mal distinguées, ou au contraire sous-estimer des petits îlots tumoraux [Wildberger et al., Radiology 2013].[123]

L'échographie et la mammographie, tributaires de la densité mammaire et de l'architecture parenchymateuse, restent moins sensibles aux réponses

incomplètes. [124]

Le PET-FDG, quant à lui, n'est ni standardisé dans ce contexte ni suffisamment spécifique (des foyers inflammatoires post-traitement peuvent simuler une activité tumorale).[125]

Enfin, l'évaluation pathologique bien que définitive est retardée (réalisée post-chirurgie) et ne peut être utilisée que comme rétrospective.

En conséquence, la RPC – bien que cruciale – est un critère imparfait. Elle ne capture pas toute la variabilité des réponses.

Par exemple, deux patientes sans pCR peuvent avoir des pronostics très différents selon qu'elles ont une maladie résiduelle minime (RCB-I) ou importante (RCB-III).

De plus, la RPC ne prend pas en compte les effets biologiques subtils de certains traitements, notamment dans les tumeurs luminales où même sans pCR les patientes peuvent faire de bons survivals. Les guidelines récents soulignent ainsi l'importance de combiner la RPC avec d'autres marqueurs (profil moléculaire, réponse clinico-pathologique globale) pour ajuster la prise en charge post-néoadjuvante.[126]

5.2. La chirurgie :

La décision entre mastectomie et chirurgie conservatrice après un traitement néoadjuvant repose sur plusieurs critères. Il s'agit notamment du **volume résiduel tumoral** par rapport au volume mammaire, de l'**extension multifocale** (ou multicentrique) et de la présence de critères génétiques (porteurs de mutation BRCA, par exemple) rendant difficile la conservation. En pratique, la chirurgie conservatrice est envisagée si la tumeur résiduelle peut être réséquée avec des marges saines satisfaisantes et sans défaut esthétique

majeur. À l'inverse, la mastectomie est recommandée en cas de tumeur volumineuse non suffisamment réduite par la chimiothérapie, de multiplicité de foyers tumoraux ou de volonté de la patiente. Les lignes directrices internationales (NCCN, ESMO, St Gallen) insistent sur l'évaluation individualisée de ces facteurs pour maximiser les chances de contrôle local tout en préservant la qualité de vie.

D'un point de vue oncologique, de nombreuses études ont montré qu'après chirurgie conservatrice (associée à la radiothérapie adjuvante) la survie globale est au moins équivalente à celle obtenue après mastectomie. Par exemple, EBCTCG (Lancet 2011) a rapporté une réduction significative du risque de récurrence locale et de mortalité par le cancer grâce à la radiothérapie après une chirurgie conservatrice[127].

Plus récemment, dans une large cohorte de patientes HER2+ traitées par néoadjuvant, He et al. (Lancet Reg Health Am 2024) ont même observé une survie globale supérieure après chirurgie conservatrice comparée à la mastectomie (HR=1,66 de mortalité plus élevé avec la mastectomie)[128]. Toutefois, cette observation, issue d'une étude rétrospective, pourrait refléter des biais de sélection (les patientes candidates à la chirurgie conservatrice ayant souvent une meilleure réponse systémique).

En pratique, la majorité des analyses disponibles indiquent que, si la tumeur résiduelle est petite et unifocale, la **chirurgie conservatrice** est privilégiée, sans perte de chance de survie (Cardoso et al., Ann Oncol 2023) [129].

En revanche, la **mastectomie**, associée ou non à reconstruction, reste indiquée en cas de limites de résection inacceptables ou de facteurs

anatomiques défavorables.

Les bénéfices et risques de chaque approche doivent être mis en balance. La conservation mammaire permet de maintenir l'intégrité corporelle et d'éviter les complications majeures de la mastectomie (séquelles cicatricielles étendues, reconstruction, douleurs chroniques) sans compromettre le contrôle locorégional. En revanche, elle impose systématiquement une radiothérapie du sein (voir ci-dessous). La mastectomie offre une sécurité théorique locale maximale, mais au prix d'une morbidité chirurgicale accrue (œdème, neuropathies, retards de cicatrisation) et de conséquences psychologiques. Aucune étude n'a démontré de survie supérieure de la mastectomie dans ce contexte, si ce n'est un moindre risque théorique de récurrence locale sans radiothérapie.

En résumé, les essais cliniques et méta-analyses soutiennent que, pour le cancer du sein localisé HER2+, **la chirurgie conservatrice avec radiothérapie adjuvante** est oncologiquement sécuritaire[130]

Les guidelines insistent donc pour offrir cette option lorsque les critères anatomiques le permettent, en réservant la mastectomie aux cas où elle est inévitable.

Dans la littérature, la majorité des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ localisé bénéficient d'un traitement conservateur par tumorectomie, grâce à l'efficacité du traitement néoadjuvant. Toutefois, dans notre série, 58 % des patientes ont nécessité un traitement radical par mastectomie avec curage ganglionnaire (intervention de Patey). Cette différence pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment : Une réponse tumorale insuffisante – Des préférences chirurgicales institutionnelles– Des facteurs

socioculturels ou psychologiques –Un biais de sélection ...

5.3. Traitement adjuvant :

5.3.1. La chimiothérapie adjuvante :

En présence de maladie résiduelle invasive après la chimiothérapie néoadjuvante, l'essai de phase III KATHERINE a montré que le trastuzumab emtansine (T-DM1) en adjuvant réduit significativement le risque de récurrence invasive ou de décès de 50 % par rapport au trastuzumab seul . Les données actualisées après un suivi médian de 8,4 ans confirment ces résultats, avec une survie sans maladie invasive à 7 ans de 80,8 % dans le groupe T-DM1, contre 67,1 % dans le groupe trastuzumab . De plus, la survie globale à 7 ans était de 89,1 % avec le T-DM1, contre 84,4 % avec le trastuzumab, indiquant une réduction du risque de mortalité d'environ un tiers .[131]

5.3.2. Thérapies ciblées adjuvante :

Chez les patientes présentant une réponse complète pathologique (absence de cellules tumorales invasives dans le sein et les ganglions lymphatiques), la poursuite du trastuzumab en adjuvant jusqu'à compléter une durée totale de 12 mois (incluant la phase néoadjuvante) est recommandée. Pour les patientes initialement atteintes d'une maladie ganglionnaire positive, l'ajout du pertuzumab peut être envisagé, conformément aux résultats de l'essai APHINITY, qui a démontré une amélioration de la survie sans maladie invasive dans ce sous-groupe .[44]

5.3.3. Hormonothérapie adjuvante (patientes RH+) :

Chez les patientes HER2-positif exprimant les récepteurs hormonaux, l'hormonothérapie adjuvante est toujours indiquée. En effet, environ 70 % des tumeurs HER2+ co-expriment les récepteurs ER/PR (sous-groupe luminal B

HER2+)[132], et les données historiques montrent que l'addition d'une thérapie endocrine réduit significativement le risque de récurrence chez ces patientes.

Les recommandations internationales (NCCN, ESMO, ASCO) préconisent ainsi un traitement hormonal d'au moins 5 ans, souvent prolongé à 10 ans en cas de facteurs de risque élevés (Cardoso et al., Ann Oncol 2023).

Les modalités concrètes suivent les standards du cancer RH+ : tamoxifène chez les patientes préménopausées (éventuellement associé à une suppression ovarienne par LHRH), et inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées.[133]

Plusieurs analyses récentes confirment la comparable efficacité des régimes hormonaux disponibles dans ce contexte. Une méta-analyse de Sonnenblick et al. (2021) n'a pas trouvé de différence significative de survie sans maladie entre l'aromatase inhibiteur et le tamoxifène spécifiquement chez les patientes HER2+/RH+[133].

Par ailleurs, les méta-analyses EBCTCG sur le cancer du sein RH+ ont montré que les inhibiteurs de l'aromatase réduisent davantage les récurrences à court terme (premières 5 ans) qu'un traitement par tamoxifène, avec un gain absolu modeste de survie sans maladie et de survie spécifique (amélioration de 2,1 % de la mortalité à 10 ans)[133].

En pratique, ces résultats justifient l'utilisation des aromatase inhibiteurs en postménopause pour optimiser le bénéfice de survie, tout en rappelant que le tamoxifène reste une option valable en pré-ménopause (surtout si une grossesse future est envisagée). Les effets indésirables (bouffées de chaleur, ostéoporose pour les IA, thrombose veineuse pour le

tamoxifène) doivent être discutés, mais restent limités par rapport aux bénéfices prouvés sur la survie.

Au total, l'hormonothérapie adjuvante est un **outil essentiel** pour prévenir les récurrences métastatiques dans les tumeurs HER2+/RH+ (Darby et al., Lancet Oncol 2015), et son indication ne doit pas être éludée.

5.3.4. Radiothérapie adjuvante :

La radiothérapie adjuvante est incontournable après chirurgie conservatrice et souvent recommandée après mastectomie selon le risque. Après **chirurgie conservatrice**, la radiothérapie mammaire réduit drastiquement le risque de récurrence locale et améliore la survie. Selon la méta-analyse de l'EBCTCG (Lancet 2011), elle diminue le risque de récurrence à 10 ans de 35,0 % à 19,3 % (gain absolu 15,7 %) et réduit la mortalité spécifique à 15 ans de 25,2 % à 21,4 % (gain absolu 3,8 %).[134]

En pratique, toutes les patientes traitées par tumorectomie doivent recevoir une radiothérapie du sein, incluant un surdosage (« boost ») sur la zone tumorale chez les patientes jeunes ou à haut risque, afin d'optimiser le contrôle local. Aucune donnée spécifique ne suggère d'omission de la radiothérapie pour les tumeurs HER2+, si ce n'est quelques études explorant une radio-résistance potentielle qui n'ont pas modifié les recommandations actuelles.[134]

Après **mastectomie**, l'indication de la radiothérapie dépend des facteurs de risque histologiques. Les méta-analyses de l'EBCTCG (Lancet 2014) montrent qu'en cas de ganglions axillaires positifs, la radiothérapie post-mastectomie améliore la survie. Chez les patientes avec 1 à 3 ganglions envahis, la radiothérapie postopératoire réduit le risque de récurrence et diminue

la mortalité (RR de mortalité 0,80 en analyse primaire).[135]

Pour ≥ 4 ganglions positifs, l'effet sur la mortalité reste significatif (RR 0,87). En conséquence, les recommandations internationales préconisent d'administrer une radiothérapie post-mastectomie pour toute patiente ayant au moins un ganglion envahi après chimio-néoadjuvante, et plus systématiquement si ≥ 4 ganglions étaient initialement positifs.[135]

Les autres indications classiquement acceptées (tumeur > 5 cm, atteinte cutanée, marges chirurgicales envahies) s'appliquent de façon similaire, qu'il s'agisse de tumeurs HER2+ ou non. Le principal **bénéfice** de cette radiothérapie adjuvante est l'amélioration du contrôle locorégional et de la survie sans maladie, comme le confirment les essais internationaux.

En revanche, les **risques** comprennent les effets secondaires classiques de la radiothérapie thoracique (fibrose pulmonaire, cardiotoxicité, lymphœdème), qui doivent être évalués selon l'âge et les antécédents.[135] Un potentiel inconvénient spécifique est l'augmentation de la toxicité combinée avec les anticorps anti-HER2 (par ex. cardiotoxicité du trastuzumab), mais aucune limitation formelle n'a émergé dans les études récentes.

Enfin, il faut noter que chez les patientes très âgées (≥ 70 ans) avec maladie à faible risque résiduelle, certaines données suggèrent qu'on pourrait envisager d'espacer ou d'omettre la radiothérapie sans perte significative de survie, mais cela reste au cas par cas.[135]

En conclusion, pour les cancers du sein localisés HER2+ traités en première intention par chimiothérapie néoadjuvante et anti-HER2, le choix de la chirurgie ainsi que des traitements adjuvants repose sur un équilibre entre bénéfices et risques documentés. Les données solides et recommandations

internationales indiquent que la chirurgie conservatrice suivie de radiothérapie mammaire est une option sûre et souvent préférable lorsque les critères anatomiques le permettent (He et al., Lancet Reg Health Am 2024)[136].

Quel que soit le geste chirurgical, une hormonothérapie adjuvante est impérative dès que les récepteurs hormonaux sont présents[137]. La radiothérapie adjuvante doit être appliquée systématiquement après tumorectomie, et de manière ciblée après mastectomie en fonction des facteurs de risque ganglionnaires (EBCTCG, Lancet 2014).

Cette stratégie multidisciplinaire permet d'optimiser le contrôle locorégional et la survie globale, tout en personnalisant le traitement selon les caractéristiques tumorales et la réponse néoadjuvante.

HER2+++	<ul style="list-style-type: none"> • T-DM1 en remplacement du Trastuzumab (LOE1) pour 14 cures <ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie standard pendant le TDM1 (TDM1 compatible avec la radiothérapie) - Hormonothérapie doit être débutée pendant le TDM1
HER2+++	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total • Option : Double blocage par trastuzumab pertuzumab (14 cures) possible si envahissement ganglionnaire initial (non remboursé) • Radiothérapie si indiquée pendant le trastuzumab

Figure 37 : Le traitement post opératoire en cas de non réponse histologique à la CNA adéquate

6. LE SUIVI :

Les études majeures KATHERINE Trial[138], NeoSphere Trial[139] sur le cancer du sein HER2+ traitées par thérapie néoadjuvante rapportent des taux de réponse pathologique complète (pCR) allant de 40 % à 60 %. Les patientes atteignant une pCR présentent des taux de survie sans maladie (DFS) à 3–5 ans atteignant jusqu'à 90 %. Pour celles n'atteignant pas une pCR, le DFS est généralement inférieur, autour de 70 %–80 %.

Dans notre étude, 70,75 % des patientes n'ont pas présenté de rechute, ce qui est cohérent avec les données pour des cohortes mixtes (pCR et non-pCR). Les taux de rechute locale (12,5 %) et métastatique (8,45 %) sont également comparables à ceux rapportés dans ces études.

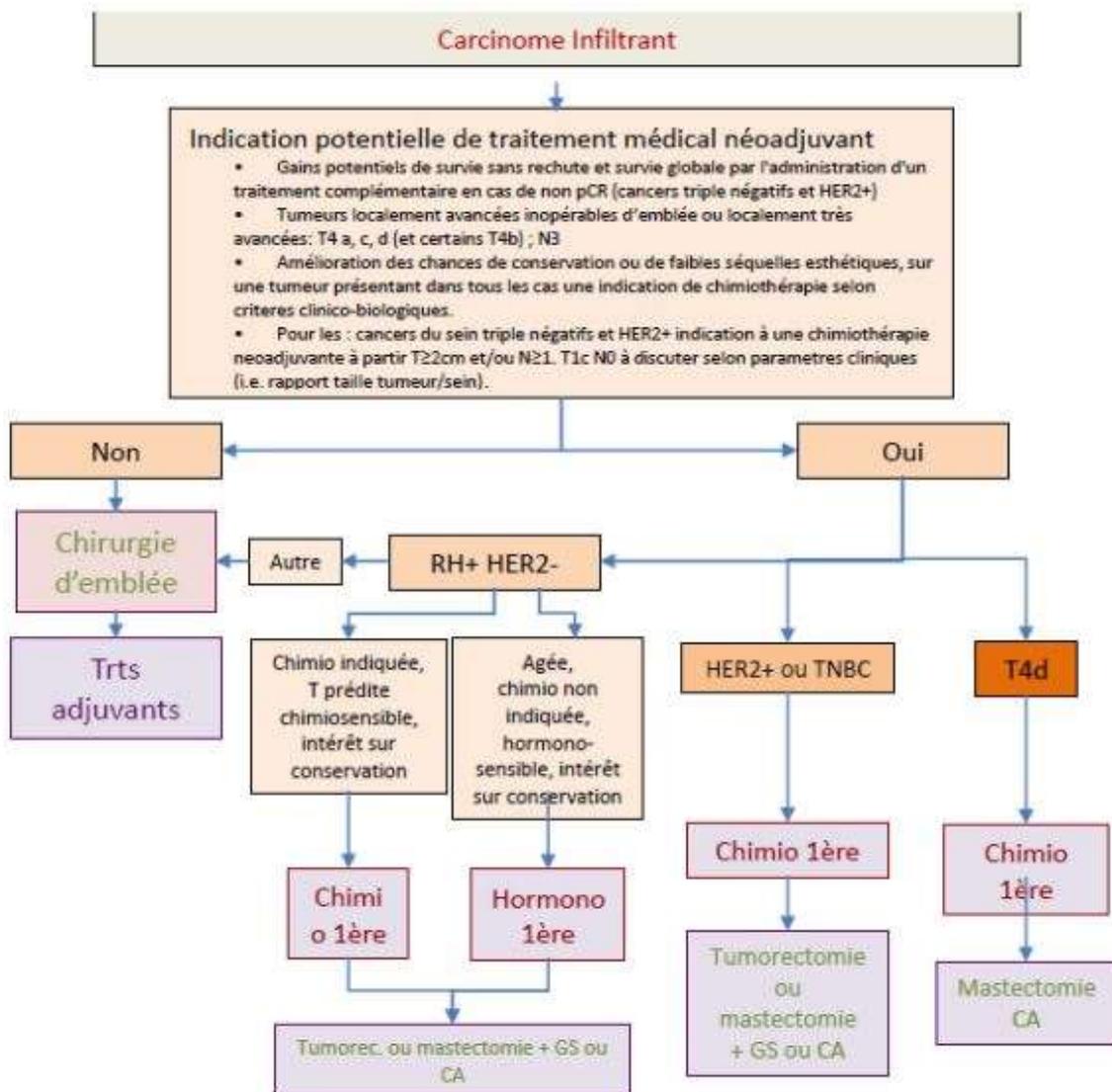


Figure 38 : Arbre décisionnel du traitement néoadjuvant

CONCLUSION

Le cancer du sein localisé HER2 positif représente une forme agressive mais hautement traitable de cancer du sein, grâce aux avancées thérapeutiques ciblées. À l'échelle mondiale, environ **15 à 20 %** des cancers du sein sont HER2 positifs.

Le traitement néoadjuvant est recommandé pour les patientes présentant des tumeurs de taille ≥ 2 cm (T2) ou une atteinte ganglionnaire clinique (N+), ainsi que pour celles ayant des tumeurs T1c (1-2 cm) associées à des facteurs de risque supplémentaires tels qu'un grade tumoral élevé ou une expression élevée de Ki-67. Cette approche thérapeutique vise à réduire la taille de la tumeur, à augmenter les chances de conservation mammaire et à évaluer la réponse tumorale.

La réponse au traitement néoadjuvant est évaluée principalement par l'anatomopathologie de la pièce opératoire : la réponse pathologique complète (pCR), définie comme l'absence de cancer invasif résiduel dans le sein et les ganglions (ypT0/is ypN0).

Les protocoles néoadjuvants associent généralement une chimiothérapie à base de taxanes, le trastuzumab et la pertuzumab, avec ou sans anthracyclines. Cette combinaison a permis d'obtenir des taux de réponse pathologique complète (pCR) élevés, variant de **56,7 % à 70 %**, selon les études. Ces résultats sont corrélés à une probabilité accrue de rémission, à une meilleure possibilité de conservation mammaire, ainsi qu'à un pronostic à long terme amélioré.

Ces résultats soulignent l'importance du traitement néoadjuvant des cancers du sein localisés HER2+.

RESUMES

RESUME

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance du traitement néoadjuvant dans le cancer du sein localisé HER2+.

Matériels et méthodes : Notre travail consiste en une étude rétrospective menée à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre janvier 2019 et décembre 2023 ayant porté sur tous les cas de cancer du sein localisé HER2+ ayant reçu un traitement néoadjuvant.

Résultat : 24 patientes ont été incluses, dont l'âge moyen était de 56,3 ans. Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire invasif (NST). La majorité des tumeurs présentaient un grade élevé selon la classification SBR, avec 38 % de grade 3 (9 patientes) et 45 % de grade 2 (11 patientes). En revanche, les tumeurs bien différenciées (grade 1) ne représentaient que 4 cas.

Le protocole de chimiothérapie le plus fréquemment utilisé était le TCPH chez 75 % des patientes, suivi du protocole AC + Paclitaxel ou FEC + Docetaxel chez respectivement 8 % et 17 % des patientes. Une réponse pathologique complète (RPC) a été observée chez 61 % des patientes, tandis qu'une réponse partielle a été notée chez 39 %.

Concernant la tolérance, on a noté une bonne tolérance cardiovasculaire, mais la présence de toxicités hématologiques (29 %), cutanéomuqueuses (21 %) et digestives (12,5 %).

Un traitement radical par mastectomie avec curage des ganglions axillaires a été entrepris chez 58 % des patientes, alors que 42 % ont bénéficié d'un traitement conservateur par tumorectomie. Un traitement par T-DM1 a été instauré chez 9 patientes (soit 39 %) présentant une réponse

histologique incomplète. Une radiothérapie adjuvante a été réalisée chez 15 patientes, incluant toutes celles ayant bénéficié d'un traitement conservateur.

En termes de suivi, 70,75 % de notre série n'ont présenté aucune rechute locale ou à distance. Cependant, 12,5 % ont présenté une rechute locale et 8,45 % une rechute métastatique, principalement cérébrale.

Conclusion : Le traitement néoadjuvant a révolutionné la prise en charge du cancer du sein localisé HER2+, en augmentant les chances de recours à un traitement conservateur et en réduisant significativement le risque de récurrence loco-régionale ou à distance. Les protocoles sans anthracyclines ont démontré une efficacité supérieure avec une tolérance acceptable.

Mots-clés : Cancer du sein – cancer du sein localisé HER2(+) positif – Chimiothérapie néoadjuvante – traitement néoadjuvant.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and tolerance of neoadjuvant therapy in localized HER2-positive breast cancer.

Materials and methods: This is a retrospective study conducted at Moulay Ismail Military Hospital in Meknes between January 2019 and December 2023, including all cases of localized HER2+ breast cancer that received neoadjuvant treatment

Results: A total of 24 patients were included, with a mean age of 56.3 years. The most common histological type was invasive ductal carcinoma (NST). The majority of tumors had a high grade according to the SBR classification, with 38% being grade 3 (9 patients) and 45% grade 2 (11 patients). Well-differentiated tumors (grade 1) accounted for only 4 cases.

The most frequently used chemotherapy protocol was TCPH in 75% of patients, followed by AC + Paclitaxel and FEC + Docetaxel in 8% and 17% of cases, respectively. A complete pathological response (pCR) was observed in 61% of patients, while 39% had a partial response.

Regarding tolerance, cardiovascular tolerance was good (0% side effects), but hematologic (29%), cutaneo-mucosal (21%), and digestive (12.5%) toxicities were reported.

Radical treatment by mastectomy with axillary lymph node dissection was performed in 58% of patients, while 42% received conservative treatment through lumpectomy. T-DM1 therapy was initiated in 9 patients (39%) with incomplete histological response.

During follow-up, 70.75% of the patients had no local or distant recurrence. However, 12.5% experienced local recurrence, and 8.45% had

metastatic relapse, mainly in the brain.

Conclusion: Neoadjuvant therapy has revolutionized the management of localized HER2+ breast cancer by increasing the chances of breast-conserving treatment and significantly reducing the risk of locoregional or distant recurrence.

Keywords: Breast cancer - Localized HER2-positive breast cancer - Neoadjuvant chemotherapy - Neoadjuvant therapy.

ملخص

الهدف: تقييم فعالية وتحمل العلاج المبدئي (العلاج الموجه قبل الجراحة) في حالات سرطان الثدي الموضعي الإيجابي لمستقبل HER2.

المواد والطرق: تم إجراء هذه الدراسة بأثر رجعي في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس بين يناير 2019 وديسمبر 2023، وشملت جميع حالات سرطان الثدي الموضعي HER2+ التي تلقت علاجًا مبدئيًا.

النتائج: تم تضمين 24 مريضة، بمتوسط عمر 56.3 سنة. كان النوع النسيجي الأكثر شيوعًا هو سرطان الأبقنية الغازية (IDC)

كانت غالبية الأورام ذات درجة عالية من سرطان الأبقنية التمايزية (SBR)، حيث كانت 38% من الأورام من الدرجة 3 (9 مرضى) و45% من الدرجة 2 (11 مريضًا). من ناحية أخرى، كانت الأورام المتميزة جيدًا (الدرجة 1) تمثل 4 حالات فقط.

كان نظام العلاج الكيميائي الأكثر استخدامًا هو العلاج الكيميائي عالي الكثافة في 75% من المرضى، يليه العلاج الكيميائي AC + باكليتاكسيل أو FEC + دوسيتاكسيل في 8% و17% من المرضى على التوالي. لوحظت استجابة كاملة من الناحية المرضية (pCR) لدى 61% من المرضى، بينما لوحظت استجابة جزئية لدى 39% من المرضى.

فيما يتعلق بالسلامة، كانت سلامة القلب والأوعية الدموية جيدة (0% من الآثار الجانبية)، ولكن لوحظت سُميات دموية (29%) ومخاطية جلدية (21%) وجهاز هضمي (12.5%).

تم إجراء العلاج الجذري عن طريق استئصال الثدي مع تشريح العقدة الليمفاوية الإبطية لدى 58% من المريضات، بينما خضع 42% منهن للعلاج التحفظي عن طريق استئصال الورم. تم بدء العلاج باستخدام T-DM1 في 9 مريضات (39%) مع استجابة نسيجية غير كاملة.

فيما يتعلق بالمتابعة، لم تظهر 70.75% من مجموعتنا أي انتكاسة موضعية أو بعيدة. ومع ذلك، كان لدى 12.5% انتكاسة موضعية و8.45% انتكاسة نقيلية في الدماغ بشكل رئيسي

الاستنتاج: لقد غير العلاج المبدئي جذريًا من تدبير حالات سرطان الثدي الموضعي HER2+،

إذ ساهم في زيادة فرص العلاج التحفظي وتقليل خطر النكس الموضعي أو البعيد بشكل ملحوظ

الكلمات المفتاحية:

سرطان الثدي - سرطان الثدي الموضعي الإيجابي - HER2(+) العلاج الكيميائي المساعد

الجديد - العلاج المساعد الجديد.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

- Nom :
- Prénom :
- Âge :
- Statut familial : Célibataire / Mariée / Divorcée
- Profession : avec / sans
- Niveau socio-économique : haut / moyen / bas
- Habitante à :
- Origine : Ville : -Urbain / rural

Antécédents :

Personnels :

- Gynéco-obstétricaux :
 - Contraception : Non Oui – Type : – Durée :
 - Âge de la 1^{ère} grossesse :
 - Gestité :
 - Parité :
 - Allaitement : Non Oui – Durée :
 - ATCD de cancer gynécologique : Non Oui
 - Si oui, type : sein / ovaire / col utérin ou autre :
 - Maladie hyperplasie atypique du sein : Non Oui
 - Irradiation thoracique : Non Oui
- Médico-chirurgicaux :
 - HTA : Non Oui
 - Diabète : Oui / Non – Si oui quel type :

- IMC :
- Cancer : Non Oui
- Irradiation médiastinale : Non Oui
- Chirurgie : Non Oui – Type :
- Habitudes toxiques : Tabac / Alcool / Autre :.....

Familiaux :

- Antécédents de cancer du sein : Non Oui
- Antécédents de cancer du sein HER2+ : Non Oui
- Antécédents de cancer de l’ovaire : Non Oui
- Antécédents de mastopathie bénigne : Non Oui
- Autres antécédents de cancers : Non Oui

Clinique :

- Circonstances de découverte :
- Délai entre signe clinique et consultation (jours) :
- Date du diagnostic initial :/...../.....
- Date de 1ère consultation :/...../.....
- Mode de découverte : Autopalpation / Examen médical / Mammographie / Biopsie
- Signes révélateurs :
 - Nodule : Non Oui
 - Mastodynie : Non Oui
 - Écoulement mamelonnaire : Non Oui
 - Inflammation : Non Oui
 - ADP : Non Oui
 - Lésion exématiforme : Non Oui

- AEG : Non Oui
- Douleur osseuse : Non Oui

Examen de l'état général :

- OMS : 1 / 2 / 3 / 4
- Inspection :
 - Asymétrie : Non Oui
 - Peau d'orange : Non Oui
 - Signe inflammatoire : Non Oui
 - Mamelon : Rétracté / Déviation / Écoulement
- Palpation :
 - Caractéristiques de la tumeur :
 - Nodule dur : Non Oui
 - Irrégulier : Non Oui
 - Côté atteint : Droit / Gauche / Bilatéral / Non précisé
 - Localisation : QSE / QSI / QIE / QII / Rétro-mammellaire
 - Limites : Nette / Irrégulière
 - Mobilité : Fixe au plan superficiel / Fixe au plan profond /
Fixe aux 2 plans / Mobile
 - Taille tumorale : x x cm
 - Mastodynie : Non Oui
 - Anomalie de la peau en regard : Non / Oui (type :)
 - Anomalie du mamelon : Non Oui (type :)
 - Sein inflammatoire (T4) : Non Oui
 - Écoulement mamellaire : Non Oui (séreux / sanglant / sérosanglant)

- Sein controlatéral : Normal / Anormal
- Anomalie : Nodule / Inflammation / Mastodynie
- Atteinte ganglionnaire : Non Oui (Si oui : Fixe / Mobile)
- Ganglion de Troisier : Non Oui
- Cicatrice de mastectomie : Non Oui
- Autre examen : Normal / Anormal (type :)

Paraclinique :

Radiologiques :

- Mammographie :
 - Opacité : Non Oui
 - Microcalcifications : Non Oui
 - Autres :
 - ACR :
 - Échographie mammaire : Réalisé : Non Oui
 - Anomalie :
 - IRM : Réalisé : Non Oui
 - Normale / Anormale – Description :
- Autres :

Cytologiques :

- Cytoponction du nodule : Non Oui – Positive / Négative
- Cytologie du liquide d'écoulement : Non Oui – Positive / Négative

Histologiques :

- Biopsie : Microbiopsie / Macrobiopsie / Biopsie chirurgicale / Extemporaneé

- **Résultat histologique :**
 - Type histologique :
 - Grade SBR : I / II / III
 - Taille tumorale :
 - Nombre de ganglions envahis :
 - Emboles tumoraux vasculaires :
 - Marge d'exérèse :

Immunohistochimie :

- **Récepteurs hormonaux :**
 - R.E : ...%
 - R.P : ...%
 - HER2 : 1+ / 2+ / 3+ -- FISH :
 - Ki 67 : ...%

Bilan d'extension :

- RX thorax : Non Oui – Résultat :
- TDM thoracique : Non Oui – Résultat :
- Échographie abdominale : Non Oui – Résultat :
- TDM abdominopelvienne : Non Oui – Résultat :
- Scintigraphie osseuse : Non Oui – Résultat :
- TDM cérébrale : Non Oui – Résultat :
- Echo-cœur : Non Oui – Résultat :
- CA 15-3 : Non Oui – Résultat :
- **Autres :**
- **Classification cTNM :**
- **Stade :**

Données du traitement :**Bilan biologique pré-thérapeutique/de retentissement :**

- NFS : Correct / Perturbé
- Urée / Créatininémie : Correct / Perturbé
- Bilan hépatique : Correct / Perturbé
- ECG : Correct / Perturbé

Chimiothérapie Néoadjuvant :

- Indication :
- Délai Avant chirurgie :
- Protocole :
- Nombre de cycles :
- Tolérance : Bonne / Moyenne / Mauvaise
- Toxicité : Hématologique / Digestive / Cutanéomuqueuse / Cardiaque / Neurologique / Autre :
- Réponse clinique :
- Réponse histologique :

Chirurgie :

- Chirurgie : Non Oui
- Tumorectomie : Non Oui
- Mastectomie : Non Oui
- Curage ganglionnaire : Non Oui
- Chirurgie des métastases : Non Oui

Chimiothérapie :

- Délai après chirurgie :
- Indication : Adjuvante / Palliative

- Protocole :
- Nombre de cycles :
- Tolérance : Bonne / Moyenne / Mauvaise
- Toxicité : Hématologique / Digestive / Cutanéomuqueuse / Cardiaque / Neurologique / Autre
- Réponse clinique :
- Réponse histologique :
- Radiothérapie : Non Oui
- Protocole :
- Nombre de séances :

Hormonothérapie : Non Oui

- Indication : Curative / Palliative
- Type : Anti-aromatases / Anti-oestrogènes
- Durée :

Thérapie ciblée : Non Oui

- Protocole :
- Le durée du traitement :

Évolution :

- Rémission complète : Non Oui
- Rechute : Non Oui
- Récidive locale : Non Oui
- Métastases : Non Oui
- Si oui, préciser le siège :
- Décédée : Non Oui

Le suivi :

- Date du dernier suivi :/...../.....
- Survie (date du diagnostic :) –(date du dernier contact :.....)

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1] Cours n.d. <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/maieutique/UE-obstetrique/glandemmaire/site/html/1.html> (accessed April 24, 2025).
- [2] Physiologie de la lactation n.d.
- [3] Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine n.d. https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Tanner+%28stades+du+d%C3%A9veloppement+pubertaire+de%29&utm_source=chatgpt.com (accessed April 24, 2025).
- [4] Ismail DZ-E. ANATOMIE CHIRURGICALE DU SEIN n.d.
- [5] canaux galactophores n.d. https://www.soutien gorge.info/canaux-galactophores.html?utm_source=chatgpt.com (accessed April 25, 2025).
- [6] Cours n.d. https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/campus-numeriques/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_32/site/html/1.html?utm_source=chatgpt.com (accessed April 25, 2025).
- [7] Souza DP de. Suspensory Ligament of Breast (Cooper's Ligaments). AnatomyZone 2014. <https://anatomyzone.com/articles/suspensory-ligament-breast-coopers-ligaments/> (accessed April 25, 2025).
- [8] Le-sein-pdf 7 - Summary Resumen temario Universidad - Le sein Pr. M. D. EL AMRANI Mme. I. ERRAJI - Studocu n.d. <https://www.studocu.com/row/document/faculte-de-medecine-universite-oran-1/anatomie/le-sein-pdf-7-summary-resumen->

- temario–universidad/110644558?utm_source=chatgpt.com (accessed April 25, 2025).
- [9] MedlinePlus: We're sorry, we can't find the page you requested n.d. <https://medlineplus.gov/ency/article/002621.htm> (accessed April 25, 2025).
- [10] Whited L, Hashmi MF, Graham DD. Abnormal Respirations. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- [11] HealthyChildren.org – From the American Academy of Pediatrics. HealthyChildrenOrg 2024. <https://www.healthychildren.org/English/Pages/default.aspx> (accessed April 25, 2025).
- [12] Page Not Found – Site Help – Mayo Clinic n.d. <https://www.mayoclinic.org/symptoms/nipple-changes/basics/definition/sym-20050655> (accessed April 25, 2025).
- [13] Sein. Wikipédia 2025.
- [14] Artère thoraco–acromiale – e–Anatomy – IMAIOS n.d. <https://www.imaios.com/fr/e-anatomy/structures-anatomiques/artere-thoraco-acromiale-1553673512> (accessed April 25, 2025).
- [15] Analgesie pour chirurgie du sein – Breve vue d'ensemble. WFSA Resource Library n.d. <https://resources.wfsahq.org/atotw/analgesie-pour-chirurgie-du-sein-breve-vue-densemble/> (accessed April 25, 2025).
- [16] Neville MC. Physiology of lactation. Clin Perinatol 1999;26:251–79, v.

- [17] Schiff R, Massarweh SA, Shou J, Bharwani L, Mohsin SK, Osborne CK. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res* 2004;10:331S–6S. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-031212>.
- [18] PubMed entry n.d.
- [19] Hu B, Li H, Zhang X. A Balanced Act: The Effects of GH–GHR–IGF1 Axis on Mitochondrial Function. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:630248. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.630248>.
- [20] Jensen EV. From chemical warfare to breast cancer management. *Nat Med* 2004;10:1018–21. <https://doi.org/10.1038/nm1004-1018>.
- [21] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:e48–72. <https://doi.org/10.5858/134.7.e48>.
- [22] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8).
- [23] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for

- metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
- [24] Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes (Basel)* 2024;15:903. <https://doi.org/10.3390/genes15070903>.
- [25] Un instant... n.d. https://www.researchgate.net/figure/Structure-mecanisme-dactivation-et-signalisation-via-le-recepteur-HER3_fig1_278045429?utm_source=chatgpt.com (accessed April 25, 2025).
- [26] Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes* 2024;15:903. <https://doi.org/10.3390/genes15070903>.
- [27] genes-15-00903-g002.png (2564×2908) n.d. https://www.mdpi.com/genes/genes-15-00903/article_deploy/html/images/genes-15-00903-g002.png (accessed April 25, 2025).
- [28] HER2-positive breast cancer accounts for about 20% of all breast cancer cases – SPCC – OncoDaily n.d. <https://oncodaily.com/blog/accounts-239633> (accessed April 25, 2025).
- [29] Female Breast Cancer Subtypes – Cancer Stat Facts. SEER n.d. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (accessed April 25, 2025).

-
- [30] Stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein HER2 amplifié – Onko+ n.d. https://onko.fr/strategies-therapeutiques-dans-le-cancer-du-sein-her2-amplifie?utm_source=chatgpt.com (accessed April 26, 2025).
- [31] De nouvelles données montrent qu’Herceptin entraîne un bénéfice remarquable en termes de survie lors de cancer du sein HER2-positif au stade précoce n.d. <https://www.selectscience.net/article/de-nouvelles-donnees-montrent-qu-and-39-herceptin-entraîne-un-benefice-remarquable-en-termes-de-survie-lors-de-cancer-du-sein-her2-positif-au-stade-precoce> (accessed April 26, 2025).
- [32] Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis – PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17397032/> (accessed April 26, 2025).
- [33] Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:44877. <https://doi.org/10.1038/srep44877>.
- [34] Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis – PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317900/> (accessed May 4, 2025).
- [35] Mavaddat N, Pharoah PD, Blows F, Driver KE, Provenzano E, Thompson D, et al. Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study. *Breast Cancer Research* 2010;12:R10. <https://doi.org/10.1186/bcr2476>.

- [36] Rath MG, Masciari S, Gelman R, Miron A, Miron P, Foley K, et al. Prevalence of germline TP53 mutations in HER2-positive Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:193-8. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2375-z>.
- [37] Tomasello G, Gambini D, Petrelli F, Azzollini J, Arcanà C, Ghidini M, et al. Characterization of the HER2 status in BRCA-mutated breast cancer: a single institutional series and systematic review with pooled analysis. *ESMO Open* 2022;7:100531. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100531>.
- [38] Lopes LCP, Medeiros GA, Gualberto IJN, Gut TB, Ferrazini RVS, Negrato CA. Relationship between early age at menarche, older age at menopause and subtypes of breast cancer: a scoping review. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2024;46:e-rbgo50. <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024rbgo50>.
- [39] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:1141-51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4).
- [40] Nimbalkar VP, Rajarajan S, V P S, Alexander A, Kaluve R, Selvam S, et al. A comparative analysis of clinicopathological features and survival between pre and postmenopausal breast cancer from an Indian cohort. *Sci Rep* 2023;13:3938. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30912-5>.
- [41] Bosompem K, Yorke J, Buckman TA, Brenu SG, Nyantakyi M, Aitpillah FS-K, et al. Comparative analysis of breast cancer characteristics in young

- premenopausal and postmenopausal women in Ghana. *Sci Rep* 2024;14:2704. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52129-w>.
- [42] Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis | Request PDF n.d. https://www.researchgate.net/publication/355583740_Parity_and_risk_of_developing_breast_cancer_according_to_tumor_subtype_A_systematic_review_and_meta-analysis?utm_source=chatgpt.com (accessed April 26, 2025).
- [43] Groyer E. Cancer du sein hormonodépendant, HER2+, triple négatif : c'est quoi la différence? RoseUp Association 2023. <https://www.rose-up.fr/magazine/cancer-sein-hormonodependant-her2-triple-negatif-difference/> (accessed April 26, 2025).
- [44] Dowling GP, Keelan S, Toomey S, Daly GR, Hennessy BT, Hill ADK. Review of the status of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer. *Front Oncol* 2023;13:1066007. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1066007>.
- [45] Del Pup L, Codacci-Pisanelli G, Peccatori F. Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;137:123-30. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.001>.
- [46] Abraham M, Lak MA, Gurz D, Nolasco FOM, Kondraju PK, Iqbal J. A Narrative Review of Breastfeeding and Its Correlation With Breast Cancer: Current Understanding and Outcomes. *Cureus* n.d.;15:e44081. <https://doi.org/10.7759/cureus.44081>.

- [47] Self-exam is the most common method of breast cancer identification | Journal of Clinical Oncology n.d. https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.1543?utm_source=chatgpt.com (accessed April 26, 2025).
- [48] Jassem J, Ozmen V, Bacanu F, Drobnienne M, Eglitis J, Lakshmaiah KC, et al. Delays in diagnosis and treatment of breast cancer: a multinational analysis. Eur J Public Health 2014;24:761-7. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt131>.
- [49] López-García MÁ, Carretero-Barrio I, Pérez-Mías B, Chiva M, Castilla C, Vieites B, et al. Low Prevalence of HER2-Positive Breast Carcinomas among Screening Detected Breast Cancers. Cancers (Basel) 2020;12:1578. <https://doi.org/10.3390/cancers12061578>.
- [50] López-García MÁ, Carretero-Barrio I, Pérez-Mías B, Chiva M, Castilla C, Vieites B, et al. Low Prevalence of HER2-Positive Breast Carcinomas among Screening Detected Breast Cancers. Cancers (Basel) 2020;12:1578. <https://doi.org/10.3390/cancers12061578>.
- [51] Galukande M, Mirembe F, Wabinga H. Patient Delay in Accessing Breast Cancer Care in a Sub Saharan African Country: Uganda. Br J Med Med Res 2014;4:2599-610. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2014/7293#sthash.PglzE4b6.dpuf>.
- [52] Mansour F, Lakehal A, Nezzal L. Breast Cancer: Delays of Access to Diagnosis and Treatment Retrospective Study-Batna, Algeria August 2015-February 2016. Oncologie 2020;22:117-28. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2020.014979>.

- [53] Fatma LB, Belaid I, Said N, Gahbiche S, Hochlef M, Chabchoub I, et al. Quelles raisons au retard diagnostique des cancers du sein en Tunisie? What could be the reasons of late diagnosis of breast cancer in Tunisia? LA TUNISIE MEDICALE 2018;96.
- [54] Eckhert E, Lansinger O, Ritter V, Liu M, Han S, Schapira L, et al. Breast Cancer Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Patients From Sex and Gender Minority Groups. JAMA Oncol 2023;9:473–80. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7146>.
- [55] Zeeneldin AA, Ramadan M, Elmashad N, Fakhr I, Daa A, Mosaad E. Breast cancer laterality among Egyptian patients and its association with treatments and survival. J Egypt Natl Canc Inst 2013;25:199–207. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2013.09.003>.
- [56] Gadhia P, Joshi N, Vaniawala S. Assessment of the HER2 Equivocal Cases in Breast Cancer Following Laterality. Asian Pacific Journal of Cancer Biology 2024;9:191–6. <https://doi.org/10.31557/apjcb.2024.9.2.191-196>.
- [57] Kim BK, Choi JE, Youn HJ, Park HS, Kim D, Oh SJ, et al. Clinicopathological features and prognosis associated with breast cancer laterality: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. Ann Surg Treat Res 2022;103:119–28. <https://doi.org/10.4174/astr.2022.103.3.119>.
- [58] Pérez-Rodríguez G. Prevalence of breast cancer sub-types by immunohistochemistry in patients in the Regional General Hospital 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cirugía y Cirujanos 2015;83:193–8. <https://doi.org/10.1016/j.circen.2015.09.017>.

- [59] Prognostic factors impacting survival in early HER2-positive breast cancer (BC): Results from a 1,142 patients database study. | Journal of Clinical Oncology n.d.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e12561?utm_source=chatgpt.com (accessed April 26, 2025).
- [60] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- [61] Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791-800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
- [62] Matikas A, Johansson H, Grybäck P, Bjöhle J, Acs B, Boyaci C, et al. Survival Outcomes, Digital TILs, and On-treatment PET/CT During Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer: Results from the Randomized PREDIX HER2 Trial. *Clin Cancer Res* 2023;29:532-40.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2829>.
- [63] Portnow LH, Kochkodan-Self JM, Maduram A, Barrios M, Onken AM, Hong X, et al. Multimodality Imaging Review of HER2-positive Breast Cancer and Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiographics* 2023;43:e220103. <https://doi.org/10.1148/rg.220103>.

- [64] López-García MÁ, Carretero-Barrio I, Pérez-Mías B, Chiva M, Castilla C, Vieites B, et al. Low Prevalence of HER2-Positive Breast Carcinomas among Screening Detected Breast Cancers. *Cancers (Basel)* 2020;12:1578. <https://doi.org/10.3390/cancers12061578>.
- [65] Diagnostic du cancer du sein : symptômes cancer du sein | Institut du Sein Paris. L'institut du sein paris n.d. <https://www.idsein.fr/cancer-et-reconstruction/cancer-sein/diagnostic/> (accessed April 27, 2025).
- [66] Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007;244:356-78. <https://doi.org/10.1148/radiol.2442051620>.
- [67] (Cf. Recommandations de l'INCa et de la SFSPM juillet 2012 : Cancer du sein infiltrant non métastatique, Questions d'actualité. – Recherche Google n.d. [https://www.google.com/search?q=\(Cf.+Recommandations+de+l%E2%80%99INCa+et+de+la+SFSPM+juillet+2012+%3A+Cancer+du+sein+infiltrant+non+m%C3%A9tastatique%2C+Questions+d%E2%80%99actualit%C3%A9.&oq=\(Cf.+Recommandations+de+l%E2%80%99INCa+et+de+la+SFSPM+juillet+2012+%3A+Cancer+du+sein+infiltrant+non+m%C3%A9tastatique%2C+Questions+d%E2%80%99actualit%C3%A9.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzU0MGowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=(Cf.+Recommandations+de+l%E2%80%99INCa+et+de+la+SFSPM+juillet+2012+%3A+Cancer+du+sein+infiltrant+non+m%C3%A9tastatique%2C+Questions+d%E2%80%99actualit%C3%A9.&oq=(Cf.+Recommandations+de+l%E2%80%99INCa+et+de+la+SFSPM+juillet+2012+%3A+Cancer+du+sein+infiltrant+non+m%C3%A9tastatique%2C+Questions+d%E2%80%99actualit%C3%A9.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzU0MGowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8) (accessed April 27, 2025).
- [68] Cong TD, Thanh TN, Phan QAN, Thi APH, Tran BSN, Vu QHN. Correlation between HER2 Expression and Clinicopathological Features of Breast

- Cancer: A Cross- Sectional Study in Vietnam. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21:1135–42. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.1135>.
- [69] Da Ros L, Moretti A, Querzoli P, Pedriali M, Lupini L, Bassi C, et al. HER2-Positive Lobular Versus Ductal Carcinoma of the Breast: Pattern of First Recurrence and Molecular Insights. *Clin Breast Cancer* 2018;18:e1133–9. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.04.006>.
- [70] Pathology Outlines – Invasive breast cancer of no special type (NST) n.d. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalnos.html> (accessed May 6, 2025).
- [71] Publications scientifiques indexées. Bibliothèque de l'Université Mohammed VI des Sciences et de la Santé – UM6SS n.d. <https://biblio.um6ss.ma> (accessed April 27, 2025).
- [72] Qiu X, Mei J, Yin J, Wang H, Wang J, Xie M. Correlation analysis between expression of PCNA, Ki-67 and COX-2 and X-ray features in mammography in breast cancer. *Oncol Lett* 2017;14:2912–8. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6516>.
- [73] Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>.
- [74] Brown J, Scardo S, Method M, Schlauch D, Misch A, Picard S, et al. A real-world retrospective study of the use of Ki-67 testing and treatment patterns in patients with HR+, HER2– early breast cancer in the United

- States. *BMC Cancer* 2022;22:502. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09557-6>.
- [75] The association between Ki-67 expression and survival in breast cancer subtypes: a cross-sectional study of Ki-67 cut-point in northern Thailand | *BMC Cancer* | Full Text n.d. https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-025-13724-w?utm_source=chatgpt.com (accessed April 27, 2025).
- [76] Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival - PMC n.d. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2705275/?utm_source=chatgpt.com (accessed April 27, 2025).
- [77] Hu X, Chen W, Li F, Ren P, Wu H, Zhang C, et al. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance. *Front Oncol* 2023;13:1053125. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1053125>.
- [78] Recent advances in the treatment of hormone receptor-positive/human epidermal growth factor 2-positive advanced breast cancer - Huimin Lv, Min Yan, Zefei Jiang, 2021 n.d. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17588359211013326?utm_source=chatgpt.com (accessed April 27, 2025).
- [79] Ahn S, Woo JW, Lee K, Park SY. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med* 2020;54:34-44. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.11.03>.

- [80] The updated 2018 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline on human epidermal growth factor receptor 2 interpretation in breast cancer: comparison with previous guidelines and clinical significance of the proposed in situ hybridization groups – ScienceDirect n.d.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817720300162?utm_source=chatgpt.com (accessed April 27, 2025).
- [81] HER2 Gene Amplification Testing by Fluorescent In Situ Hybridization (FISH): Comparison of the ASCO–College of American Pathologists Guidelines With FISH Scores Used for Enrollment in Breast Cancer International Research Group Clinical Trials | Journal of Clinical Oncology n.d.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.66.6693?utm_source=chatgpt.com (accessed April 27, 2025).
- [82] Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. JCO 2021;39:1485–505.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>.
- [83] Avancées thérapeutiques dans le cancer du sein HER2+ n.d.
<https://www.larevuedupraticien.fr/article/avancees-therapeutiques-dans-le-cancer-du-sein-her2> (accessed April 27, 2025).
- [84] (Cf. Recommandations de l'INCa et de la SFSPM juillet 2012 : Cancer du sein infiltrant non métastatique, Questions d'actualité. – Recherche Google n.d.

- [85] Neoadjuvant-HER2-2021-09-06-FINAL.pdf n.d.
- [86] Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *JCO* 2021;39:1485-505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>.
- [87] Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39:1485-505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>.
- [88] HERCEPTIN (trastuzumab), anticorps monoclonal – Traitement du cancer du sein précoce HER2+. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2637981/fr/herceptin-trastuzumab-anticorps-monoclonal-traitement-du-cancer-du-sein-precoce-her2 (accessed April 30, 2025).
- [89] Ayala de la Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2023;25:2647-64. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03215-4>.
- [90] Prise en charge péri-opératoire du cancer du sein HER2+ localisé – Maladies du sein 2025. <https://maladiesdusein.ca/a-propos/lignes-directrices/prise-en-charge-peri-operatoire-du-cancer-du-sein-her2-localise/> (accessed April 27, 2025).

- [91] Real-world data on neoadjuvant chemotherapy with dual-anti HER2 therapy in HER2 positive breast cancer | BMC Cancer | Full Text n.d. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-024-11871-0> (accessed April 30, 2025).
- [92] Spring L, Niemierko A, Haddad S, Yuen M, Comander A, Reynolds K, et al. Effectiveness and tolerability of neoadjuvant pertuzumab containing regimens for HER2-positive localized breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172:733-40. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4959-8>.
- [93] Cardiac Safety of Dual Anti-HER2 Therapy in the Neoadjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341761/> (accessed April 30, 2025).
- [94] Patient-Reported Toxicities During Chemotherapy Regimens in Current Clinical Practice for Early Breast Cancer - Nyrop - 2019 - The Oncologist - Wiley Online Library n.d. https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1634/theoncologist.2018-0590?utm_source=chatgpt.com (accessed April 30, 2025).
- [95] Gao H-F, Wu Z, Lin Y, Song X-Y, Cao Y, Chen Q-J, et al. Anthracycline-containing versus carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in combination with trastuzumab for HER2-positive breast cancer: the neoCARH phase II randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211009003. <https://doi.org/10.1177/17588359211009003>.

- [96] Medscape Registration n.d.
https://emedicine.medscape.com/article/1946040-overview?utm_source=chatgpt.com&form=fpf (accessed April 30, 2025).
- [97] Spring L, Niemierko A, Haddad S, Yuen M, Comander A, Reynolds K, et al. Effectiveness and tolerability of neoadjuvant pertuzumab containing regimens for HER2-positive localized breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172:733-40. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4959-8>.
- [98] van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1630-40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9).
- [99] ID-3736-Breast-neoadjuvant-TCHP-DOCEtaxel-cARBOplatin-trastuzumab-and-pERTUZumab-protocol-and-PI.pdf.pdf n.d.
- [100] Cottu P, Delaloge S, Roussy G. ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021-2022 n.d.
- [101] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- [102] Lobbes MBI, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VCG, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing

- residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging* 2013;4:163–75. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0219-y>.
- [103] Monitoring Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer n.d.
- [104] Role of Radiology in the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Women: A Comprehensive Review | Cureus n.d. <https://www.cureus.com/articles/290847-role-of-radiology-in-the-diagnosis-and-treatment-of-breast-cancer-in-women-a-comprehensive-review#!/> (accessed April 30, 2025).
- [105] Portnow LH, Kochkodan-Self JM, Maduram A, Barrios M, Onken AM, Hong X, et al. Multimodality Imaging Review of HER2-positive Breast Cancer and Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiographics* 2023;43:e220103. <https://doi.org/10.1148/rg.220103>.
- [106] 18F-FDG PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination in HER2-Positive Breast Cancer: Results from Neo-ALTTO | *Journal of Nuclear Medicine* n.d. <https://jnm.snmjournals.org/content/54/11/1862> (accessed April 28, 2025).
- [107] Litton JK, Regan MM, Pusztai L, Rugo HS, Tolaney SM, Garrett-Mayer E, et al. Standardized Definitions for Efficacy End Points in Neoadjuvant Breast Cancer Clinical Trials: NeoSTEEP. *J Clin Oncol* 2023;41:4433–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00435>.

- [108] Litton JK, Regan MM, Puztai L, Rugo HS, Tolaney SM, Garrett–Mayer E, et al. Standardized Definitions for Efficacy End Points in Neoadjuvant Breast Cancer Clinical Trials: NeoSTEEP. *J Clin Oncol* 2023;41:4433–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00435>.
- [109] Wang W, Liu Y, Zhang H, Zhang S, Duan X, Ye J, et al. Prognostic value of residual cancer burden and Miller–Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Gland Surg* 2021;10:3211–21. <https://doi.org/10.21037/gs-21-608>.
- [110] Litton JK, Regan MM, Puztai L, Rugo HS, Tolaney SM, Garrett–Mayer E, et al. Standardized Definitions for Efficacy End Points in Neoadjuvant Breast Cancer Clinical Trials: NeoSTEEP. *J Clin Oncol* 2023;41:4433–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00435>.
- [111] Ding Y, Ding K, He X, Mo W, Liang C, Gong L, et al. The Value of Neoadjuvant Anthracycline–Based Regimens for HER2–Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta–analysis Including 1366 Patients. *Clin Med Insights Oncol* 2023;17:11795549231195293. <https://doi.org/10.1177/11795549231195293>.
- [112] Zhang J, Yu Y, Lin Y, Kang S, Lv X, Liu Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2–positive early breast cancer: a network meta–analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211006948. <https://doi.org/10.1177/17588359211006948>.
- [113] Ding Y, Ding K, He X, Mo W, Liang C, Gong L, et al. The Value of Neoadjuvant Anthracycline–Based Regimens for HER2–Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta–analysis Including 1366 Patients.

- Clin Med Insights Oncol 2023;17:11795549231195293.
<https://doi.org/10.1177/11795549231195293>.
- [114] Yang Z-J, Xin F, Chen Z-J, Yu Y, Wang X, Cao X-C. Real-world data on neoadjuvant chemotherapy with dual-anti HER2 therapy in HER2 positive breast cancer. BMC Cancer 2024;24:134.
<https://doi.org/10.1186/s12885-024-11871-0>.
- [115] Ding Y, Ding K, He X, Mo W, Liang C, Gong L, et al. The Value of Neoadjuvant Anthracycline-Based Regimens for HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis Including 1366 Patients. Clin Med Insights Oncol 2023;17:11795549231195293.
<https://doi.org/10.1177/11795549231195293>.
- [116] Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis – PubMed n.d.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33868462/> (accessed April 30, 2025).
- [117] Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) – PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704196/> (accessed April 30, 2025).
- [118] van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual

- ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7:1-7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1371>.
- [119] Real-world data on neoadjuvant chemotherapy with dual-anti HER2 therapy in HER2 positive breast cancer | *BMC Cancer* | Full Text n.d. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-024-11871-0> (accessed April 30, 2025).
- [120] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- [121] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- [122] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- [123] Lobbes MBI, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VCG, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging* 2013;4:163-75. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0219-y>.

- [124] Portnow LH, Kochkodan–Self JM, Maduram A, Barrios M, Onken AM, Hong X, et al. Multimodality Imaging Review of HER2–positive Breast Cancer and Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiographics* 2023;43:e220103. <https://doi.org/10.1148/rg.220103>.
- [125] 18F–FDG PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination in HER2–Positive Breast Cancer: Results from Neo–ALTTO | *Journal of Nuclear Medicine* n.d. <https://jnm.snmjournals.org/content/54/11/1862> (accessed April 28, 2025).
- [126] Litton JK, Regan MM, Pusztai L, Rugo HS, Tolaney SM, Garrett–Mayer E, et al. Standardized Definitions for Efficacy End Points in Neoadjuvant Breast Cancer Clinical Trials: NeoSTEEP. *J Clin Oncol* 2023;41:4433–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00435>.
- [127] Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast–conserving surgery on 10–year recurrence and 15–year breast cancer death: meta–analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707–16. [https://doi.org/10.1016/S0140–6736\(11\)61629–2](https://doi.org/10.1016/S0140–6736(11)61629–2).
- [128] He X, Ji J, Qdaisat A, Esteva FJ, Yeung S–CJ. Long–term overall survival of patients who undergo breast–conserving therapy or mastectomy for early operable HER2–Positive breast cancer after preoperative systemic therapy: an observational cohort study. *Lancet Reg Health Am* 2024;32:100712. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100712>.

- [129] He X, Ji J, Qdaisat A, Esteva FJ, Yeung S-CJ. Long-term overall survival of patients who undergo breast-conserving therapy or mastectomy for early operable HER2-Positive breast cancer after preoperative systemic therapy: an observational cohort study. *Lancet Reg Health Am* 2024;32:100712. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100712>.
- [130] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
- [131] Geyer CE, Untch M, Huang C-S, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2025;392:249-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406070>.
- [132] Peleg Hasson S, Brezis MR, Shachar E, Shachar SS, Wolf I, Sonnenblick A. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2021;6:100088. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100088>.
- [133] Peleg Hasson S, Brezis MR, Shachar E, Shachar SS, Wolf I, Sonnenblick A. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2021;6:100088. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100088>.

- [134] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
- [135] EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
- [136] He X, Ji J, Qdaisat A, Esteva FJ, Yeung S-CJ. Long-term overall survival of patients who undergo breast-conserving therapy or mastectomy for early operable HER2-Positive breast cancer after preoperative systemic therapy: an observational cohort study. *Lancet Reg Health Am* 2024;32:100712. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100712>.
- [137] Peleg Hasson S, Brezis MR, Shachar E, Shachar SS, Wolf I, Sonnenblick A. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2021;6:100088. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100088>.
- [138] Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer | *New England Journal of Medicine* n.d.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814017> (accessed May 6, 2025).

[139] Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). | Journal of Clinical Oncology n.d.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.505 (accessed May 6, 2025).



أطروحة رقم 25/134

سنة 2025

تقييم ممارسات العلاج المبدي (العلاج المساعد الأولي) في سرطانات الثدي الموضعية إيجابية HER2
تجربة قسم الأورام الطبية في المستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 24 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/05/13

من طرف

السيد رضى معمرى

المزداد في 03 يونيو 1999 بصفرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - سرطان الثدي الموضعي الإيجابي (+) HER2 - العلاج الكيميائي المساعد الجديد - العلاج المساعد الجديد

اللجنة

- الرئيس السيد مولاي عبد الله بابا حبيب
أستاذ في علم التوليد وأمراض النساء
- المشرف السيد بازين عزيز
أستاذ في الأنكولوجيا الطبية
- أعضاء { السيد أكرم أطرايبي
أستاذ في الجراحة الصدرية
- السيد محمد سيناء
أستاذ في علم التشريح المرضي

DOCUMENT
CREATED
WITH



PDF
COMBINER

PDF Combiner is a free application that you can use to combine multiple PDF documents into one.

Three simple steps are needed to merge several PDF documents. First, we must add files to the program. This can be done using the Add files button or by dragging files to the list via the Drag and Drop mechanism. Then you need to adjust the order of files if list order is not suitable. The last step is joining files. To do this, click button Combine PDFs.

Main features:

secure PDF merging - everything is done on your computer and documents are not sent anywhere

simplicity - you need to follow three steps to merge documents

possibility to rearrange document - change the order of merged documents and page selection

reliability - application is not modifying a content of merged documents.

Visit the homepage to download the application:

www.jankowskimichal.pl/pdf-combiner

To remove this page from your document, please donate a project.