

**Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem**
**Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie**



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par :

Mr Hassouni Oussama

Mr Bendounan Abdelhadi

Pour l'obtention du diplôme de

Master en Sciences biologiques

Spécialité : Génétique fondamentale et appliquée

Thème

**Cancer du sein chez la jeune femme de l'ouest
Algérien**

Devant le Jury :

Président

M. BRAHAMI Nabila

MCA U. Mostaganem

Examineur

M.CHIBANI Abdelwahab

Pr U. Mostaganem

Encadreur

M.GUEDOUAR Youcef

MCA U. Mostaganem

REMERCIEMENT

Avant tout, nous rendons grâce à **DIEU**, le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la force, le courage, la patience ainsi que la persévérance nécessaire à l'accomplissement de ce travail de recherche.

Nous adressons nos plus sincères et profonds remerciements à notre encadreur, Monsieur **GUEDOUAR Y.**, pour la qualité de son encadrement, pour ses orientations scientifiques et ses précieux conseils, qui ont grandement contribué à la réalisation de cette étude.

Nous exprimons également notre profonde gratitude aux honorables membres du jury qui nous font l'immense honneur d'évaluer ce travail et de porter un intérêt scientifique à cette recherche.

Nous tenons à adresser nos respectueux remerciements à l'ensemble des enseignants du département de Biologie pour la qualité de leur enseignement, leurs encouragements et les connaissances scientifiques qu'ils nous ont transmises tout au long de notre parcours universitaire.

Nous remercions chaleureusement toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de notre stage au sein du laboratoire d'anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran, pour leur accueil, leur disponibilité et leur accompagnement durant cette expérience enrichissante.

Enfin, nos remerciements les plus sincères s'adressent à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à l'aboutissement de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce mémoire

*A mes chers parents **ma mère** et **mon père***

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs

Encouragements.

A mes frères

(Mohamed, Miloud, Walid, Yacine)

A mes amies (KARIM, WASSIM, ABDELRAHMEN) et mes

*Camarades de **M2 GFA** promos 2025-2026*

Sans oublier Tous les enseignants de la spécialité

Génétique, A tous ceux qui nous ont aidés et

Encouragées de près ou de loin

Résumé

Le cancer du sein constitue la néoplasie la plus fréquente chez la femme et représente un enjeu majeur de santé publique en raison de son incidence élevée et de son hétérogénéité biologique. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle résultant de l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques conduisant à la transformation maligne des cellules épithéliales mammaires.

Cette étude met en évidence les principaux mécanismes impliqués dans la carcinogenèse mammaire, en intégrant les classifications histopathologiques (OMS), cliniques (TNM), immunohistochimiques (ER, PR, HER2, Ki-67) et moléculaires. L'analyse des sous-types intrinsèques (Luminal A, Luminal B, HER2-enrichi et basal-like/triple négatif) souligne l'importance de l'hétérogénéité tumorale dans le pronostic et la réponse thérapeutique.

L'implication des gènes BRCA1, BRCA2 et TP53 est également abordée, mettant en évidence leur rôle central dans la réparation de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire et le maintien de la stabilité génomique. Leur altération contribue significativement à l'instabilité chromosomique et à l'émergence de phénotypes tumoraux agressifs.

Par ailleurs, la surexpression du récepteur HER2 (ERBB2) est associée à une activation constitutive des voies de signalisation prolifératives, influençant l'évolution clinique de la maladie et ouvrant la voie à des thérapies ciblées qui ont considérablement amélioré le pronostic des patientes.

Enfin, une attention particulière est portée au cancer du sein chez les femmes jeunes (< 40 ans), caractérisé par une agressivité accrue, un diagnostic souvent tardif et une proportion élevée de sous-types défavorables. Ces caractéristiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et personnalisée afin d'optimiser les résultats thérapeutiques et la qualité de vie des patientes.

Mots-clés : Cancer du sein, Altérations génétiques, Sous-types moléculaires ,BRCA1/BRCA2/TP53 , HER2.

Abstract

Breast cancer Is the Most Common neoplasm in women and represents a major public Health issue du to its high incidence and biological heterogeneity. It is a multifactorial disease resulting from the progressive accumulation of genetic and epigenetic alterations leading to the malignant transformation of mammary epithelial cells.

This study highlights the main mechanisms involved in breast carcinogenesis, integrating histopathological (WHO), clinical (TNM), immunohistochemical (ER, PR, HER2, Ki-67), and molecular classifications. The analysis of intrinsic subtypes (luminal A, luminal B, HER2-enriched, and basal-like/triple-negative) emphasizes the importance of tumor heterogeneity in prognosis and therapeutic response.

The involvement of the BRCA1, BRCA2, and TP53 genes is also addressed, highlighting their central role in DNA repair, cell cycle control, and genomic stability. Their alteration significantly contributes to chromosomal instability and the emergence of aggressive tumor phenotypes.

Furthermore, HER2 (ERBB2) receptor overexpression is associated with constitutive activation of proliferative signaling pathways, influencing clinical outcomes and paving the way for targeted therapies that have significantly improved patient prognosis.

Finally, particular attention is given to breast cancer in young women (<40 years), characterized by increased aggressiveness, often delayed diagnosis, and a higher proportion of unfavorable subtypes, requiring a multidisciplinary and personalized management approach.

Keywords: Breast cancer, Genetic alterations, Molecular subtypes, BRCA1/BRCA2/TP53, HER2.

الملخص

يُعد سرطان الثدي أكثر الأورام شيوعًا لدى النساء، ويمثل مشكلة صحية عامة رئيسية نظرًا لارتفاع معدل انتشاره وتنوعه البيولوجي. وهو مرض متعدد العوامل ينتج عن تراكم تدريجي للتغيرات الجينية والوراثية فوق الجينية التي تؤدي إلى التحول الخبيث للخلايا الظهارية للثدي.

تسلط هذه الدراسة الضوء على الآليات الرئيسية المتورطة في التسرطن الثديي، من خلال دمج التصنيفات النسيجية المرضية (منظمة الصحة العالمية)، والسريرية (TNM)، والمناعية النسيجية (مستقبلات الإستروجين، ومستقبلات البروجسترون، ومستقبلات عامل نمو البشرة 2، ومؤشر كي-67)، والجزيئية. ويؤكد تحليل الأنواع الفرعية الجوهريّة (اللمعي A، واللمعي B، والغني بمستقبلات عامل نمو البشرة 2، والشبيه بالخلايا القاعدية/ثلاثي السلبية) على أهمية تباين الورم في التنبؤ بمآل المرض والاستجابة للعلاج.

كما تتناول الدراسة دور جينات **BRCA1** و **BRCA2** و **TP53**، مُبرزةً دورها المحوري في إصلاح الحمض النووي، والتحكم في دورة الخلية، واستقرار الجينوم. يُساهم هذا التغير الجيني بشكل كبير في عدم استقرار الكروموسومات وظهور أنماط ورمية عدوانية.

علاوة على ذلك، يرتبط فرط التعبير عن مستقبل **HER2 (ERBB2)** بالتنشيط المستمر لمسارات الإشارات التكاثرية، مما يؤثر على النتائج السريرية ويمهد الطريق للعلاجات الموجهة التي حسنت بشكل ملحوظ من تشخيص المرضى.

وأخيرًا، يُولى اهتمام خاص لسرطان الثدي لدى الشابات (أقل من 40 عامًا)، والذي يتميز بزيادة شراسته، وتأخر تشخيصه في كثير من الأحيان، وارتفاع نسبة الأنواع الفرعية غير المواتية، مما يتطلب نهجًا علاجيًا متعدد التخصصات وشخصيًا.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، التغيرات الجينية، الأنواع الفرعية الجزيئية، **BRCA1/BRCA2/TP53**، **HER2**.

Tables des matières

❖ Remerciement	
❖ Dédicace	
❖ Résumé	
❖ Liste des abréviations	
❖ Liste des figures	
❖ Liste des tableaux	
❖ Introduction	17

Partie 01 : Revue bibliographique

Chapitre I : cancer du sein

I. Sein pathologique

1. Définition et généralités	22
2. Mécanismes de la cancérogenèse	23
2.1. Initiation	23
2.2. Promotion	23
2.3. Progression	23
3. Classification du cancer du sein	24
3.1. Classification OMS des tumeurs	24
3.1.1. Tumeurs bénignes.....	24
3.1.2. Tumeurs malignes	25
3.1.3. Carcinomes in situ (non infiltrants).....	26
3.1.4. Carcinomes invasifs (infiltrants).....	26
3.1.5. Carcinomes métastatiques.....	26
3.1.6. Maladie de paget du mamelon.....	27

3.2. Classification TNM	27
3.2.1. Composante T (tumeur primitive).....	28
3.2.2. Composante N (atteinte ganglionnaire).....	28
3.2.3. Composante M (métastases à distance).....	28
3.2.4. Groupement en stades (stagne).....	28
3.3. Caractéristiques immunohistochimiques	29
3.3.1. Grade histologique.....	29
3.3.2. Envahissement ganglionnaire	29
3.3.3. Statut HER2	29
3.3.4. Indice Ki-67.....	30
3.4. Marqueurs tumoraux	30
3.4.1. Récepteurs aux œstrogènes (RE)	30
3.4.2. Récepteurs à la progestérone (RP)	30
3.4.3. Récepteur HER2	30
3.5. Classification moléculaire	31
3.5.1. Sous-types moléculaires.....	31
3.5.1.1. Luminal A	31
3.5.1.2. Luminal B.....	31
3.5.1.3. HER2.....	32
3.5.1.4. Sous-type basal-like / triple négatif.....	32
3.5.1.5. Sous-types émergents et classification avancée.....	32

Chapitre II :Les altérations génétiques de cancer du sein

II. Prédisposition héréditaire au cancer du sein chez la femme jeune

1. Structure et fonction du gène BRCA1.....	34
1.1. Structure du gène BRCA1.....	34
1.2. Fonctions de la protéine BRCA1	35
1.2.1. Réparation de l'ADN.....	35
1.2.2. Régulation de la transcription	35
1.2.3. Contrôle du cycle cellulaire	35
2. Structure et fonction du gène BRCA2	36
2.1. Structure du gène BRCA2.....	36
2.2. Fonctions de la protéine BRCA2	36

2.2.1. Réparation de l'ADN.....	36
2.2.2. Contrôle du cycle cellulaire	37
2.2.3. Régulation de la transcription.....	38
3. BRCA1/2 et spécificité tissulaire	38
3.1. Perte d'hétérozygotie	38
3.2. BRCA1/2 et œstrogènes	38
3.2.1. Œstrogène-induction de BRCA1	39
3.2.2. RE α et BRCA1.....	39
3.2.2. BRCA1 et expression des RE.....	39
4. Gène p53.....	41
4.1. Gène p53 et son produit.....	41
4.2. Fonctions de p53	43
4.3. Mutations du gène p53 et le cancer du sein	44
5. Gène ERBB2-Her2	49
5.1. ERBB2-Her2	49
5.2. Activation des récepteurs ERBB	49
5.3. Implication du réseau ERBB dans le cancer du sein	52
5.3.1. Conséquences de la surexpression d'ERBB2	52
5.3.2. ERBB2 – Cible thérapeutique	53
5.4. Mécanismes moléculaires responsables de la surexpression du gène ERBB2 ..	55

III. Particularités du cancer du sein chez les jeunes femmes (<40 ans)

1. La prise en charge chirurgicale	57
2. La radiothérapie dans le traitement Conservateur du sein chez la femme jeune....	58
3. Place des traitements néoadjuvants chez la femme jeune	58
4. Hormonothérapie	59

Partie II : Partie pratique

Chapitre II : Matériel et méthodes

Introduction.....	63
1. Techniques histologiques.....	63
1.1. Enregistrement des prélèvements.....	63
1.2. Fixation des échantillons.....	64
1.3. Macroscopie : mensuration et description des pièces opératoires.....	64
1.4. Déshydratation tissulaire.....	64
1.5. Inclusion en paraffine.....	66
1.6. Réalisation des coupes histologiques.....	66
1.7. Étalement et préparation des lames	67
1.8. Coloration histologique.....	68
1.9. Montage des lames.....	70
1.10. Étude au microscope optique.....	70
2. Technique d'immunohistochimie	71
2.1. Repérage de la composante carcinomateuse infiltrante	72
2.2. La confection des coupes	72
2.3. Protocole immunohistochimique.....	72
2.3.1. Déparaffinage.....	72
2.3.2. Réhydratation	72
2.3.3. Récupération antigénique (démasquage).....	73
2.3.4. Procédure selon le kit BOND.....	74
2.3.5. Montage des lames immunomarquages.....	80
Résultat et Discussion.....	83
1.Caractéristiques globales de carcinome infiltrant	83
1.1. Caractéristiques clinico-histopathologiques	83
1.2.Caractéristiques biologiques	85
2. Détermination immunohistochimiques des sous-types moléculaires	86

2.1. Expression les sous-types luminal A et B	86
2.2.Expression le sous-type HER2.....	87
2.3. Expression le sous-type triple-négatif.....	88
IV. Conclusion	89
v. Référence bibliographie	91

Liste des abréviation

ACC : (Adrenocortical Carcinoma)

ADN : Acide désoxyribonucléique

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ARN : Acide ribonucléique

BARD1: BRCA1-Associated RING Domain Protein 1

BRCA1 : Breast Cancer 1

BRCA2 : Breast Cancer 2

BRCT : BRCA1 C-Terminus

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CHK2 : Checkpoint Kinase 2

CK : Cytokératines

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CS : Cancer du sein

EMT : épithélio-mésenchymateuse

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IHC : Immunohistochimie

kb : Kilobase

Ki-67 : Antigène nucléaire Ki-67

NLS : Nuclear Localization Signal (Signal de localisation nucléaire)

NST : No Special Type

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PBS : Phosphate-Buffered Saline

pb : Paire de bases

pH : Potentiel hydrogène

RAD51 : RAD51 Recombinase

RE : Récepteur aux œstrogènes

RH : Récepteurs hormonaux

RING : Really Interesting New Gene

RP : Récepteur à la progestérone

TAD : Domaine amino-terminal de transactivation

TP53 (p53) : Tumor Protein 53

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

LISTE DES FIGURES

Figure 01 :	Les étapes de cancérogenèse	25
Figure 02 :	Carcinome canalaire et lobulaire	28
Figure 03 :	Classification TNM du cancer du sein	29
Figure 04 :	Les principaux domaines fonctionnels de BRCA1.....	35
Figure 05 :	Les principaux domaines fonctionnels de BRCA2.....	38
Figure 06 :	Les fonctions de BRCA1 et BRCA2 impliqués dans la réponse Aux dommages à L'ADN	38
Figure 07 :	Rôle de BRCA1 dans le contrôle de la prolifération cellulaire œstrogène dépendante	41
Figure 08 :	Schéma de la L'emplacement chromosomique et de la structure du gène de P53 humain	42
Figure 09 :	Structure de la protéine P53.....	43
Figure 10 :	Voies fondamentales de fonction de P53.....	45
Figure 11 :	Prévalence des mutations de P53 dans les cancers sporadiques	47
Figure 12 :	Spectre mutationnelle du gène P53 dans les cancers humains	48
Figure 13 :	Fréquence et altérations faux-sens de P53 dans le cancer de sein spontanée et le syndrome Li-Fraumeni (mutations de P53 germinales)	49
Figure 14 :	Présentation schématique des récepteurs de la famille ERBB	50
Figure 15 :	Activation des récepteurs ERBB, dimérisation et activation des voies intracellulaires	51
Figure 16 :	Exemples de ciblage thérapeutique sur ERBB2 et les différents sites ciblés	54
Figure 17 :	Schémas représentent le promoteur du gène ERBB2 et ses différentes régions régulatrices	55
Figure 18 :	Structure schématique des protéines AP-2.....	58
Figure 19 :	Grandes pièces anatomies	66
Figure 20 :	Petite pièces anatomie	66

Figure 21 :	Etude macroscopiques	67
Figure 22 :	Etude macroscopiques	67
Figure 23 :	Appareil déshydratation	67
Figure 24 :	Placer la pièce dans le moule	68
Figure 25 :	Inclusion en paraffine : Réalisation des blocs	68
Figure 26 :	Refroidissement les blocs sur plaque	68
Figure 27 :	Les coupes au microtome	68
Figure 28 :	Etalement les lames	69
Figure 29 :	Bloc de pièce anatomie et leur lame étalée	69
Figure 30 :	Toluène ou Xylène	69
Figure 31 :	Alcool.....	69
Figure 32 :	Hématoxyline	69
Figure 33 :	Carbonate de lithium	70
Figure 34 :	Acétone	70
Figure 35 :	Eosine	70
Figure 36 :	Rinçage par l'eau de robinet	70
Figure 37 :	Lamelle de montage	71
Figure 38 :	Résultat de montage	71
Figure 39 :	Leu kit	71
Figure 40 :	Démasquage	74
Figure 41 :	Phosphate Buffered Saline PBS	75
Figure 42 :	Rinçage par L'eau distillé avec PBS.....	75
Figure 43 :	Peroxyde Block	75
Figure 44 :	Rinçage par L'eau distillé avec PBS.....	75
Figure 45 :	DAKO (chambre noire humide) pendant 10 min	76
Figure 46 :	2 à 3 gouttes de peroxydase sur les lames	76
Figure 47 :	Les anticorps d'immunohistochimie	76
Figure 48 :	Déposer les anticorps dans les lames d'immunohistochimie	76
Figure 49 :	L'automate DAKO (chambre noire) pendant 15 min	77
Figure 50 :	Rinçage par L'eau distillé avec PBS.....	77

Figure 51 :	Post primary.....	77
Figure 52 :	Mettre 20ul de AC secondaire dans les lames IHC	77
Figure 53 :	L'automate DAKO pendant 15 min	78
Figure 54 :	Rinçage par L'eau distillé avec PBS.....	78
Figure 55 :	Polymère	78
Figure 56 :	Mettre 20ul de polymère dans les lames IHC	78
Figure 57 :	L'automate DAKO pendant 15 min	79
Figure 58 :	Rinçage par L'eau distillé avec PBS.....	79
Figure 59 :	(Substrat + chromogène DAB Part 1)	79
Figure 60 :	DAB chromogène	79
Figure 61 :	Déposer 20ul de solution DAB chromogène	80
Figure 62 :	L'automate DAKO pendant 3 min	80
Figure 63 :	Rinçage par L'eau distillé avec PBS.....	80
Figure 64 :	Hématoxyline	81
Figure 65 :	Déposer 2 à 3 gouttes dans tous les lames IHC	81
Figure 66 :	Rinçage par L'eau distillé avec PBS.....	81
Figure 67 :	Lamelle de montage	82
Figure 68 :	Leu Kit	82
Figure 69 :	Résultat de montage	82
Figure 70 :	proportion des tumeurs luminal A et luminal B.....	88
Figure 71 :	Répartition des patientes selon expression de HER2	88
Figure 72 :	Répartition des patientes selon sous-type triple négative	89

LISTE DES TABLEAUX

➤ Tableau I : Principales caractéristiques des deux sortes de tumeurs	26
➤ Tableau II : Critères utilisés pour la classification moléculaire du cancer du sein	33
➤ Tableau III : Structure des exons du gène P53 humain (partie encadrée)	43
➤ Tableau IV : Le passage de déshydratation	66
➤ Tableau V : Les étapes de coloration à l'hématoxyline-éosine	70
➤ Tableau VI : caractéristiques des colorants de la coloration Hématoxyline-Eosine.....	72
➤ Tableau VII : Les étapes de réhydratation	74
➤ Tableau VIII : Les résultats de l'analyse histopathologie des carcinome infiltrants (660cas)	85
➤ Tableau IX : Les résultats d'analyse des récepteurs biologiques des carcinomes Infiltrants (660cas)	86

Introduction

The word 'Introduction' is written in a flowing, blue calligraphic script. The letters are interconnected, with a large, elegant loop under the 'n'. The text is surrounded by decorative elements: a sprig of light blue leaves and small gold stars to the left, and a soft, light blue watercolor wash with more gold stars to the right. A long, horizontal blue flourish extends from the bottom of the 'n'.

Introduction

Le cancer du sein constitue aujourd'hui la pathologie maligne la plus fréquente chez la femme à l'échelle mondiale, représentant un enjeu majeur de santé publique en raison de sa forte incidence, de sa mortalité encore significative et de son importante hétérogénéité biologique et clinique. Ce néoplasie résulte d'un processus de transformation progressive des cellules épithéliales mammaires, caractérisé par l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques conduisant à la perte des mécanismes de contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire. [1] [2]

Sur le plan histopathologique, les tumeurs mammaires présentent une grande diversité, allant des lésions bénignes aux carcinomes invasifs et métastatiques. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), reposant sur des critères morphologiques et immunohistochimiques, permet de distinguer les principales entités tumorales, notamment les carcinomes canalaux et lobulaires, ainsi que les formes in situ et invasives. L'évolution tumorale est généralement décrite selon un modèle multi-étape incluant l'initiation, la promotion et la progression, au cours duquel les cellules acquièrent progressivement des capacités d'invasion locale et de dissémination systémique. [3] [4]

La classification TNM constitue un outil fondamental dans l'évaluation de l'extension tumorale, intégrant la taille de la tumeur primitive, l'atteinte ganglionnaire et la présence de métastases à distance. Ce système permet non seulement une stratification pronostique précise, mais également une adaptation optimale de la stratégie thérapeutique. Parallèlement, les avancées en immunohistochimie ont permis d'affiner la caractérisation biologique des tumeurs mammaires à travers l'analyse de marqueurs essentiels tels que les récepteurs hormonaux (ER/PR), le récepteur *HER2* et l'indice de prolifération Ki-67. [5] [6]

L'émergence de la classification moléculaire a profondément transformé la compréhension du cancer du sein en mettant en évidence plusieurs sous-types intrinsèques, notamment les sous-types luminal A, luminal B, *HER2*-enrichi et basal-like/triple négatif. Ces entités présentent des comportements biologiques distincts, influençant directement le pronostic et la réponse aux traitements. Cette hétérogénéité est particulièrement marquée chez les femmes jeunes, chez lesquelles on observe une fréquence plus élevée de tumeurs agressives, de haut grade histologique et de phénotypes défavorables. [7] [8]

Dans ce contexte, les altérations génétiques constitutionnelles jouent un rôle déterminant dans la susceptibilité au cancer du sein. Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, constituent les principales anomalies associées aux formes héréditaires. Leur inactivation entraîne une instabilité génomique majeure, favorisant l'accumulation de mutations et la transformation maligne. Les interactions entre ces gènes et les voies hormonales, notamment les œstrogènes et le récepteur ER α , contribuent également à la spécificité tissulaire mammaire et à la variabilité phénotypique des tumeurs. [9] [10]

Par ailleurs, le gène suppresseur de tumeur *TP53* représente un acteur central dans la surveillance de l'intégrité génomique. Ses mutations, fréquemment observées dans les cancers du sein agressifs, en particulier les sous-types triple négatifs, entraînent une perte des fonctions de contrôle du cycle cellulaire, de réparation de l'ADN et d'induction de l'apoptose, contribuant ainsi à la progression tumorale et à la résistance thérapeutique. [11] [12]

Le récepteur HER2 (ERBB2), membre de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase, constitue également un déterminant majeur de l'agressivité tumorale. Son amplification conduit à une activation constitutive des voies de signalisation intracellulaire impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire, notamment les axes PI3K/AKT et MAPK. L'introduction des thérapies ciblées anti-HER2 a cependant révolutionné le pronostic des patientes concernées, illustrant l'importance de la médecine de précision dans la prise en charge du cancer du sein. [13]

Chez la femme jeune, définie par un âge inférieur à 40 ans, le cancer du sein présente des caractéristiques spécifiques marquées par une agressivité biologique accrue, un diagnostic souvent tardif et une proportion plus élevée de sous-types moléculaires défavorables. L'absence de dépistage systématique dans cette population contribue également à la découverte de tumeurs à des stades plus avancés. Ces particularités imposent une prise en charge thérapeutique adaptée, intégrant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées. [14] [15]

Enfin, les stratégies thérapeutiques modernes reposent sur une approche multimodale et personnalisée. Les traitements néoadjuvants occupent une place croissante en permettant une réduction tumorale, une amélioration de la ré-sécabilité et une évaluation précoce de la réponse thérapeutique. L'hormonothérapie, associée ou non à la suppression ovarienne et aux thérapies ciblées, constitue un pilier majeur dans les formes hormonodépendantes, bien qu'elle soit associée à des contraintes importantes en termes de tolérance et de qualité de vie, notamment chez les patientes jeunes. [16] [17]

Ainsi, le cancer du sein apparaît comme une pathologie hautement hétérogène, résultant de l'interaction complexe entre facteurs génétiques, hormonaux et moléculaires. L'étude approfondie de ses mécanismes biologiques et de ses particularités chez la femme jeune permet non seulement une meilleure compréhension de sa physiopathologie, mais également l'amélioration des stratégies diagnostiques et thérapeutiques, dans une perspective de médecine de précision. [18] [19]

L'objectif :

Cette étude a pour objectif d'observer et de comprendre les principales techniques utilisées au sein du service d'anatomie cytologie pathologiques et de pathologie moléculaire, notamment les méthodes de préparation, d'analyse histologique et d'immunohistochimie appliquées au diagnostic des pathologies mammaires, en particulier le cancer du sein

Partie I : Revue bibliographique

Chapitre I. Cancer du sein

I. Sein pathologique

1. Définition et généralités :

Le sein pathologique regroupe l'ensemble des anomalies morphologiques, histologiques et fonctionnelles affectant le tissu mammaire, incluant les lésions bénignes et malignes, traduisant une altération de l'homéostasie tissulaire normale [20].

Le cancer du sein constitue la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme dans le monde, avec une incidence en augmentation selon les données épidémiologiques récentes [21].

Il se caractérise par une prolifération clonale incontrôlée de cellules épithéliales mammaires, le plus souvent d'origine canalaire ou lobulaire, capables d'invasion locale et de dissémination métastatique [22].

La carcinogenèse mammaire implique des altérations génétiques et épigénétiques complexes, notamment des mutations germinales ou somatiques de gènes de susceptibilité tels que *BRCA1* et *BRCA2*, en interaction avec des facteurs hormonaux et environnementaux [23].

Le cancer du sein est une maladie hétérogène subdivisée en plusieurs sous-types moléculaires définis par l'expression des récepteurs hormonaux (ER, PR) et de *HER2*, influençant le pronostic et les choix thérapeutiques [24].

Sur le plan histologique, les formes invasives les plus fréquentes sont le carcinome canalaire infiltrant et le carcinome lobulaire infiltrant, présentant des caractéristiques morphologiques et biologiques distinctes [25].

Chez les femmes de moins de 40 ans, le cancer du sein présente des caractéristiques particulières, notamment une agressivité accrue et une fréquence plus élevée de sous-types biologiques défavorables, tels que les cancers triple négatif [26].

L'absence de dépistage systématique dans cette tranche d'âge contribue à un diagnostic plus tardif et à des stades plus avancés au moment de la prise en charge [27].

Ces cancers sont également plus fréquemment associés à des prédispositions génétiques, justifiant le recours à une approche personnalisée basée sur la médecine de précision [28].

Les avancées récentes en biologie moléculaire et en thérapeutiques ciblées ont permis d'améliorer la compréhension de la maladie et le pronostic des patientes atteintes de cancer du sein [29]

2. Mécanisme de la cancérogenèse :

La cancérogenèse mammaire est un processus biologique progressif résultant de l'accumulation d'altérations moléculaires conduisant à la transformation des cellules épithéliales normales en cellules tumorales malignes [30].

Le développement tumoral est fortement influencé par le microenvironnement mammaire, qui participe activement à la régulation de la croissance cellulaire et de l'inflammation chronique [31]

La progression vers la malignité suit classiquement un modèle multi-étape comprenant l'initiation, la promotion et la progression tumorale [32]., (Fig.01).

2.1. Initiation :

L'initiation correspond à une altération irréversible de l'ADN cellulaire induite par des agents endogènes ou exogènes, entraînant des mutations somatiques précoces [33].

Ces mutations concernent principalement des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et la stabilité génomique, favorisant la transformation cellulaire initiale [34].

À ce stade, les cellules initiées restent phénotypiquement normales mais acquièrent un potentiel tumorigène latent [35].

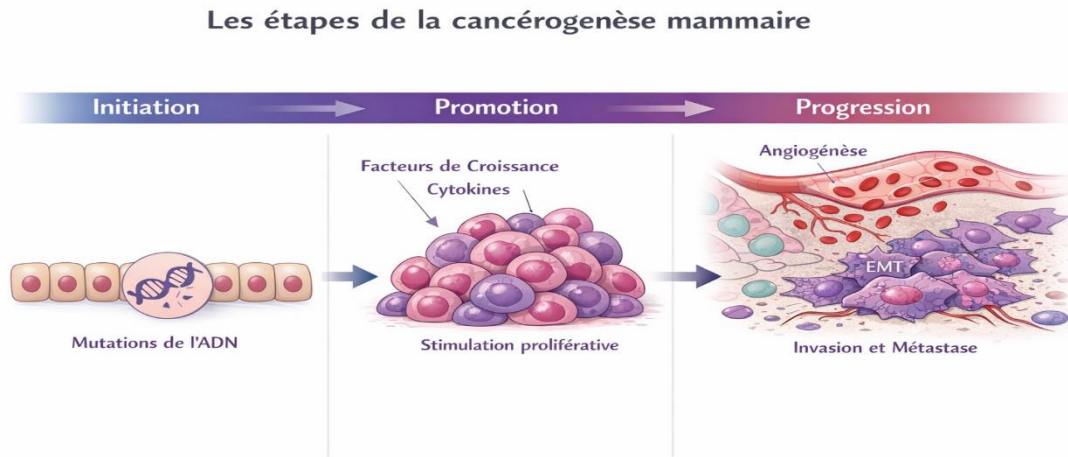
2.2. La promotion :

La promotion correspond à une expansion clonale des cellules initiées sous l'effet de signaux prolifératifs issus du microenvironnement tumoral [36], les cytokines, hormones et facteurs de croissance contribuent à la survie et à la prolifération des cellules tumorales en cours de transformation [37], cette phase implique également des modifications épigénétiques réversibles qui influencent l'expression des gènes sans modifier la séquence de l'ADN [38].

2.3. Progression :

La progression tumorale correspond à l'acquisition de caractéristiques invasives et métastatiques associées à une instabilité génomique accrue [39], la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) permet aux cellules tumorales de devenir mobiles et invasives, facilitant la dissémination métastatique [40].

L'angiogenèse tumorale, essentielle à la croissance tumorale, est induite par des facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF [41], les cellules cancéreuses développent également des mécanismes d'évasion immunitaire via les checkpoints immunitaires comme PD-1/PD-L1 [42]



Adapté de: Alexandrov LB et al., Nature Reviews Cancer, 2022.

Figure 01 : Les étapes de la cancérogenèse

3. Classification de cancer du sein

3.1. Classification OMS des tumeurs :

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs mammaires constitue la référence internationale en anatomopathologie. Elle repose sur une approche intégrée combinant les critères morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires afin de définir la nature bénigne ou maligne des lésions mammaires ainsi que leur potentiel invasif et métastatique. [43]

Il y a deux sortes de tumeurs ; les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.

3.1.1. Tumeurs bénignes :

Les tumeurs bénignes du sein correspondent à des proliférations épithéliales ou stromales bien circonscrites, caractérisées par une croissance lente, une absence d'invasion des tissus adjacents et un faible potentiel de transformation maligne. Elles incluent principalement les fibroadénomes, les papillomes intrabuccaux bénins et certaines lésions fibrokystiques prolifératives sans atypie. Leur importance réside surtout dans le diagnostic différentiel avec les lésions malignes. [44]

3.1.2. *Tumeurs malignes* :

Les tumeurs malignes mammaires regroupent un ensemble hétérogène de néoplasies caractérisées par une croissance infiltrante, une capacité de destruction tissulaire et un potentiel métastatique. Le carcinome mammaire constitue la grande majorité des cas, dominé par les carcinomes canaux et lobulaires infiltrants. Ces tumeurs présentent une variabilité biologique importante, influençant directement le pronostic et la réponse thérapeutique. [45]

Tableau I : Principaux caractéristiques des deux sortes tumeurs. [46]

Caractéristiques	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Nature biologique	Prolifération cellulaire non cancéreuse, à croissance contrôlée	Prolifération néoplasique maligne, autonome et non contrôlée
Limites tumorales	Bien limitées, encapsulées ou pseudo- encapsulées	Mal limitées, infiltrantes dans le stroma adjacent
Croissance	Lente et progressive	Rapide, souvent anarchique
Différenciation cellulaire	Cellules bien différenciées, architecture conservée	Cellules atypiques, perte de différenciation (anaplasie)
Atypies nucléaires	Absentes ou minimes	Marquées (pléomorphisme, hyperchromatisme)
Activité mitotique	Faible	Élevée, mitoses atypiques fréquentes

Invasion locale	Absente (membrane basale respectée)	Présente avec franchissement de la membrane basale
Invasion vasculaire/lymphatique	Absente	Fréquente (facteur de mauvais pronostic)
Potentiel métastatique	Nul	Élevé (os, foie, poumon, cerveau)
Récidive	Rare après exérèse complète	Fréquente, surtout si marges positives
Pronostic	Excellent	Variable, souvent réservé selon le stade et le sous-type

3.1.3. Les carcinomes in situ (infiltrants) :

Les carcinomes in situ représentent des lésions néoplasiques confinées aux structures canalaire ou lobulaires sans rupture de la membrane basale. Le carcinome canalaire in situ (CCIS) est le plus fréquent et constitue une lésion précancéreuse à haut risque de progression vers une forme invasive en l'absence de traitement. Le carcinome lobulaire in situ (CLIS), quant à lui, est souvent considéré comme un marqueur de risque plutôt qu'une véritable lésion pré-invasive. [47]

3.1.4. Les carcinomes invasifs (non infiltrants) :

Les carcinomes invasifs du sein se définissent par la traversée de la membrane basale et l'infiltration du stroma mammaire, avec possibilité d'envahissement lymphatique et vasculaire. Le carcinome canalaire infiltrant (NST) est la forme dominante, suivi du carcinome lobulaire infiltrant. Ces tumeurs sont classées selon leur grade histologique, leur profil moléculaire et leur expression immunohistochimique, déterminant ainsi leur agressivité et leur pronostic. [48].

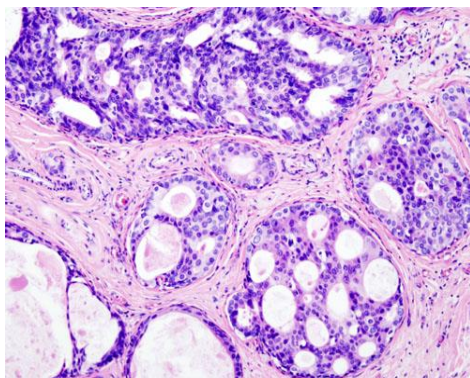
3.1.5. Les carcinomes métastatiques :

Les carcinomes métastatiques correspondent à la dissémination à distance des cellules tumorales mammaires vers des organes tels que les os, le foie, les poumons ou le cerveau. Ce stade représente une maladie systémique incurable dans la majorité des cas, nécessitant des traitements palliatifs

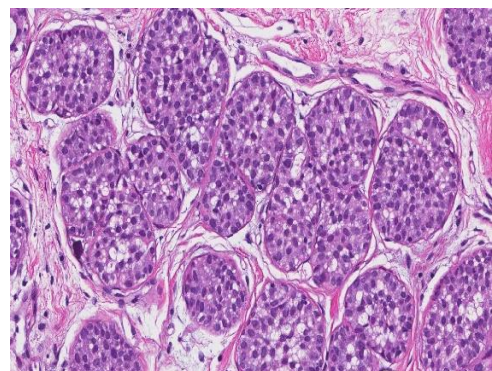
visant à prolonger la survie et améliorer la qualité de vie. Le comportement métastatique dépend fortement du sous-type moléculaire de la tumeur primitive. [49]

3.1.6. Maladie de Paget du mamelon :

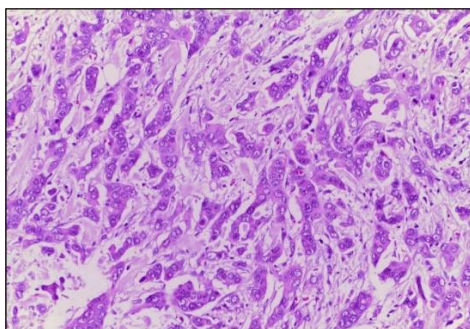
La maladie de Paget du mamelon est une forme rare de carcinome mammaire caractérisée par l'infiltration de l'épiderme du mamelon par des cellules malignes de type glandulaire. Elle est souvent associée à un carcinome sous-jacent, le plus souvent canalaire in situ ou invasif. Cliniquement, elle se manifeste par des lésions eczématiformes du mamelon, parfois associées à un écoulement ou une ulcération. [50]



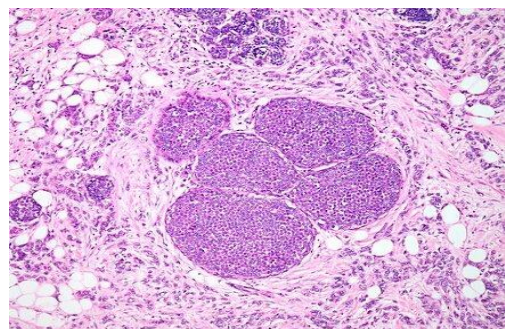
A : carcinome canalaire in situ [51]



B : carcinome lobulaire in situ [52]



C : carcinome canalaire invasif [53]



D : Carcinome lobulaire invasif [54]

Figure 02 : Carcinome canalaire et lobulaire

3.2. Classification TNM :

La classification TNM du cancer du sein est un système international standardisé permettant d'évaluer l'extension anatomique de la maladie en se basant sur trois paramètres principaux : la taille et l'extension de la tumeur primitive (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

(N) et la présence de métastases à distance (M). Elle constitue un outil fondamental pour le pronostic et la planification thérapeutique. [55]

3.2.1. Composante T (tumeur primitive) :

La catégorie T décrit la taille de la tumeur et son extension locale. Elle varie de Tis (carcinome in situ) à T4 (tumeur avec extension à la paroi thoracique ou à la peau). Les sous-catégories (T1 à T3) sont définies en fonction du diamètre tumoral, avec une stratification précise permettant d'affiner l'évaluation pronostique. [56]

3.2.2. Composante N (atteinte ganglionnaire) :

La classification N évalue l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux, notamment axillaires, mammaires internes et sous-claviculaires. Elle s'étend de N0 (absence d'atteinte ganglionnaire) à N3 (atteinte ganglionnaire extensive), avec des subdivisions basées sur le nombre et la localisation des ganglions atteints. L'implication ganglionnaire est un facteur pronostique majeur. [57]

3.2.3. Composante M (métastases à distance) :

La composante M indique la présence ou l'absence de métastases à distance. M0 correspond à l'absence de métastases détectables, tandis que M1 indique une dissémination tumorale vers des organes tels que les os, le foie, les poumons ou le cerveau. La présence de métastases définit une maladie de stade avancé avec un impact pronostique défavorable. [58]

3.2.4. Groupement en stades (stagne) :

Les différentes combinaisons des catégories T, N et M permettent de définir les stades cliniques du cancer du sein, allant du stade 0 (carcinome in situ) au stade IV (maladie métastatique). Ce groupement en stades permet une stratification précise des patients et oriente les décisions thérapeutiques selon les recommandations internationales. [59]

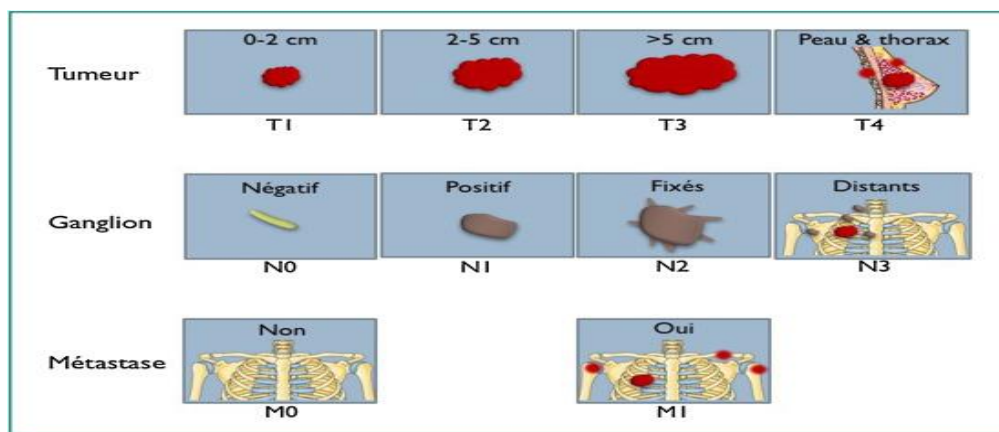


Figure 03 : Classification TNM du cancer du sein [60]

3.3. Caractérisation des cancers du sein par immunohistochimie :

3.3.1. Grade histologique :

Le grade histologique constitue un facteur pronostique majeur reflétant le degré de différenciation tumorale et l'agressivité biologique du cancer du sein [61]. Chez les femmes âgées de moins de 40 ans, les tumeurs mammaires sont plus fréquemment de haut grade (grade III), traduisant une prolifération rapide et un comportement clinique plus agressif [62]. Le système de Nottingham, basé sur la formation tubulaire, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique, demeure la méthode de référence pour l'évaluation du grade histologique [63]. Un grade élevé est significativement associé à des sous-types moléculaires défavorables, notamment HER2 positif et triple négatif, particulièrement observés chez les patientes jeunes [64].

3.3.2. L'envahissement ganglionnaire :

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique clé, étroitement lié au risque de récurrence et à la survie globale des patientes atteintes de cancer du sein [65]. Chez les femmes jeunes, une atteinte ganglionnaire plus fréquente est observée dès le diagnostic, traduisant une agressivité tumorale accrue [66].

La présence de métastases ganglionnaires est corrélée à des marqueurs de prolifération élevés ainsi qu'à des profils immunohistochimiques agressifs [67]. Elle joue un rôle déterminant dans les décisions thérapeutiques, notamment pour l'indication de traitements systémiques adjuvants [68].

3.3.3. Statut *HER2* :

Le récepteur *HER2* est un biomarqueur essentiel en immunohistochimie, impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire tumorale [69]. La surexpression de *HER2* est associée à une

augmentation de la prolifération tumorale et à un pronostic défavorable en l'absence de traitement ciblé [70]. Chez les patientes de moins de 40 ans, la fréquence des tumeurs *HER2* positives est plus élevée que chez les femmes plus âgées [71].

La détermination du statut *HER2* est indispensable pour l'indication des thérapies ciblées anti-*HER2*, améliorant significativement la survie [72].

Les sous-types récents, notamment *HER2*-low, représentent une entité émergente avec des implications thérapeutiques nouvelles [73].

3.3.4. L'antigène Ki-67 :

Le *Ki-67* est un marqueur de prolifération cellulaire largement utilisé pour évaluer l'activité mitotique tumorale en pratique clinique [74].

Un index *Ki-67* élevé est fréquemment retrouvé chez les femmes jeunes atteintes de cancer du sein, traduisant une biologie tumorale agressive [75].

Il est fortement corrélé à des sous-types moléculaires agressifs, notamment les cancers *HER2* positifs et triple négatif [76].

Le *Ki-67* possède une valeur pronostique indépendante, étant associé à un risque accru de mortalité et de récurrence [77].

Son évaluation permet également de distinguer les sous-types luminal A et luminal B et d'adapter la stratégie thérapeutique [78].

3.4. Les marqueurs tumoraux :

3.4.1. Récepteur à l'œstrogène (RE) :

Les récepteurs aux œstrogènes (RE) sont des marqueurs nucléaires essentiels utilisés pour déterminer la sensibilité à l'hormonothérapie et le pronostic du cancer du sein. L'expression des RE est associée à une meilleure survie globale et à une réponse thérapeutique favorable [79].

Chez les femmes jeunes, les tumeurs RE négatives sont plus fréquentes et associées à un comportement biologique plus agressif [80].

3.4.2. Récepteur à la progestérone (RP) :

Les récepteurs à la progestérone (RP) sont des marqueurs hormonaux dépendants de la voie des œstrogènes et complètent l'évaluation des RE. La positivité des RP est associée à un meilleur pronostic et à une différenciation tumorale plus favorable [79].

Une diminution ou perte des RP est corrélée à une résistance endocrine et à une agressivité tumorale accrue [80].

3.4.3. Récepteur à *HER2* :

HER2 est un récepteur transmembranaire appartenant à la famille des tyrosine kinases impliqué dans la prolifération cellulaire tumorale. La surexpression de *HER2* est associée à une croissance tumorale rapide et à un mauvais pronostic en absence de traitement ciblé. Le statut *HER2* est indispensable pour guider l'utilisation des thérapies ciblées anti-*HER2* (trastuzumab, pertuzumab...) [81].

3.5. Classification moléculaire :

La classification moléculaire du cancer du sein repose sur l'analyse des profils d'expression génique, permettant d'identifier des sous-types intrinsèques biologiquement distincts ayant des implications pronostiques et thérapeutiques majeures [82].

Cette classification a progressivement complété la classification histologique classique, en mettant en évidence l'hétérogénéité tumorale et les différences de comportement clinique entre les tumeurs mammaires [83].

En pratique clinique, les sous-types moléculaires sont approximés par l'immunohistochimie, basée sur l'expression des récepteurs hormonaux (ER, PR), du récepteur *HER2* et du marqueur de prolifération *Ki-67* [84].

3.5.1. Sous type moléculaire :

3.5.1.1. Carcinomes de type luminal A :

Le sous-type luminal A est caractérisé par une expression positive des récepteurs hormonaux (ER+/PR+), une absence de surexpression de *HER2* et un faible index de prolifération, traduisant un pronostic favorable [85].

Ce sous-type est généralement associé à une bonne réponse à l'hormonothérapie et à une évolution clinique indolente, notamment chez les patientes jeunes [83], (**Tableau II**).

3.5.1.2. Carcinomes de type luminal B :

Le sous-type luminal B se distingue par une expression des récepteurs hormonaux associée à une prolifération plus élevée et parfois une surexpression de *HER2* [85].

Il présente un pronostic intermédiaire, plus agressif que le luminal A, et nécessite souvent une prise en charge combinant hormonothérapie et chimiothérapie [84], (**Tableau II**).

3.5.1.3. Carcinomes de type HER2 :

Le sous-type *HER2*-enrichi est caractérisé par une amplification du gène *HER2* en l'absence fréquente de récepteurs hormonaux, conférant une agressivité tumorale accrue [83].

L'introduction des thérapies ciblées anti-*HER2* a significativement amélioré le pronostic de ce sous-type [84], (**Tableau II**)

3.5.1.4. Sous-type basal-like / triple négatif :

Le sous-type basal-like correspond majoritairement aux cancers triple négatifs (*ER*-, *PR*-, *HER2*), caractérisés par une forte agressivité et une absence de cibles thérapeutiques hormonales ou *HER2* [85].

Ce sous-type est particulièrement fréquent chez les femmes jeunes et présente un risque élevé de rechute précoce [87], (**Tableau II**).

3.5.1.5. Sous-types émergents et classification avancée :

Des classifications moléculaires plus récentes, notamment basées sur le séquençage à haut débit et l'imagerie fonctionnelle, permettent d'identifier des sous-groupes supplémentaires au sein des sous-types classiques [86].

Ces approches améliorent la stratification pronostique et ouvrent la voie à une médecine personnalisée dans le cancer du sein [82].

Tableau II : Critères utilisés pour la classification moléculaire du cancer du sein.

Les Sous-types moléculaire	Critères utilisés
Luminal A	RE (+), RP (+), <i>HER2</i> (-) et <i>Ki 67</i> < 20 %
Luminal B	RE (+), RP (+), <i>HER2</i> (+) et <i>Ki 67</i> élevé
<i>HER-2</i>	RE (-), RP (-) et <i>HER2</i> (+)
Basal like	RE (-), RP (-), <i>HER2</i> (-)

Chapitre II. Les altérations génétiques de cancer du sein

II. Prédisposition Héréditaire au cancer du sein

La prédisposition héréditaire au cancer du sein chez la femme jeune est dominée par des altérations germinales de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et le contrôle du cycle cellulaire, conférant un risque élevé et une survenue précoce de la maladie [88].

Ces gènes incluent principalement *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* et, plus rarement dans un contexte strictement héréditaire, *ERBB2* (*HER2*), et autres gènes, chacun participant à des voies biologiques distinctes mais convergentes vers l'instabilité génomique [89].

II.1. Structure et fonctions du gène *BRCA1* :

1.1. Structure du gène *BRCA1* :

Le gène *BRCA1* est localisé sur le chromosome 17q21 et s'étend sur environ 80 kb, comportant 24 exons dont la majorité sont codants [90].

Il code pour une protéine nucléaire de 1863 acides aminés présentant une organisation modulaire complexe adaptée à ses multiples fonctions cellulaires [91].

Le domaine RING en N-terminal confère une activité ubiquitine ligase E3 en association avec BARD1, jouant un rôle clé dans la signalisation des dommages de l'ADN [92].

Les domaines BRCT en C-terminal sont impliqués dans la reconnaissance des protéines phosphorylées et l'assemblage des complexes de réparation de l'ADN [93].

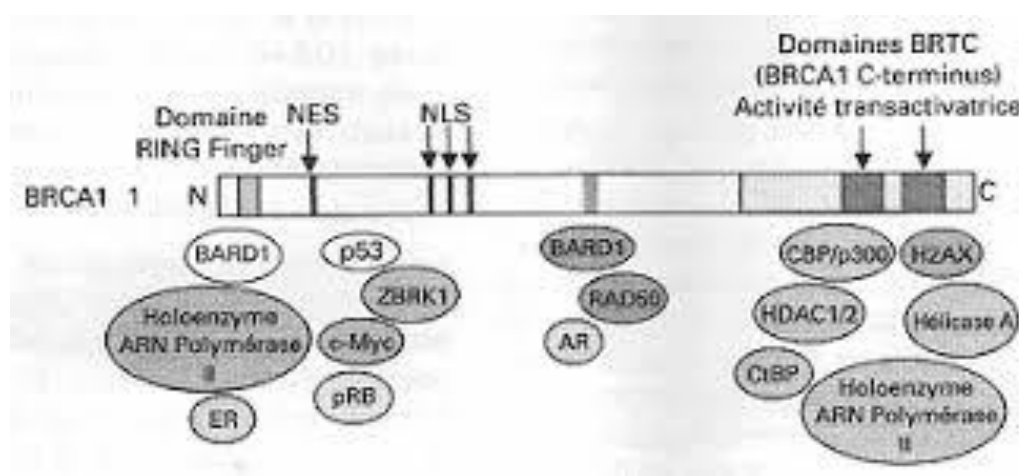


Figure 04 : Les principaux domaines fonctionnels de *BRCA1*[94].

1.2. Fonctions de la protéine *BRCA1* :

La protéine *BRCA1* intervient dans plusieurs processus cellulaires fondamentaux, assurant la stabilité du génome et la régulation de la prolifération cellulaire [95].

1.2.1. Réparation de l'ADN :

BRCA1 joue un rôle central dans la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue, un mécanisme d'haute-fidélité [96].

Elle facilite le recrutement de protéines clés telles que RAD51 au niveau des sites de dommages de l'ADN [97].

La perte de fonction de *BRCA1* entraîne une instabilité génomique favorisant l'accumulation de mutations et la carcinogenèse [98].

1.2.2. Régulation de la transcription :

BRCA1 participe à la régulation transcriptionnelle en interagissant avec des facteurs de transcription et des complexes de remodelage de la chromatine [99].

Elle module l'expression de gènes impliqués dans la réponse au stress cellulaire et la prolifération [100].

Cette fonction contribue à la prévention de la transformation tumorale en maintenant un contrôle strict de l'expression génique [101].

1.2.3. Contrôle du cycle cellulaire :

BRCA1 intervient dans le contrôle des points de contrôle du cycle cellulaire, notamment aux transitions G1/S et G2/M [102].

Elle permet l'arrêt du cycle cellulaire en réponse aux dommages de l'ADN afin de favoriser leur réparation [103].

L'inactivation de *BRCA1* conduit à une prolifération cellulaire incontrôlée malgré la présence d'anomalies génétiques [104].

II.2. Structure et fonctions du gène *BRCA2* :

2.1. Structure du gène *BRCA2* :

Le gène *BRCA2* (Breast Cancer Type 2 Susceptibility Gene) est localisé sur le chromosome 13q13.1 et code une protéine nucléaire essentielle à la stabilité génomique. [105]

La protéine *BRCA2* possède plusieurs domaines fonctionnels, notamment les répétitions BRC, responsables de l'interaction avec RAD51, protéine clé de la recombinaison homologue, elle contient également des signaux de localisation nucléaire (NLS) assurant son transport vers le noyau, site principal de la réparation de l'ADN. [106]

Des analyses structurales récentes montrent que *BRCA2* organise et stabilise les filaments RAD51 sur l'ADN simple brin, étape essentielle de la recombinaison homologue. [107]

2.2. Fonctions de la protéine *BRCA2* :

BRCA2 est un gène suppresseur de tumeur majeur, impliqué dans la maintenance de l'intégrité génomique et la prévention de l'instabilité chromosomique, elle joue un rôle central dans la réponse aux dommages de l'ADN et au stress réplicatif. [108]

2.2.1. Réparation de l'ADN :

La fonction principale de *BRCA2* est la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue (HR), mécanisme fidèle et sans erreur. [107], *BRCA2* facilite le recrutement et la stabilisation de RAD51 sur l'ADN simple brin, permettant la formation de filaments nucléoprotéiques nécessaires à la recherche d'homologie. [106] , *BRCA2* protège également les fourches de réplication contre la dégradation, limitant ainsi l'instabilité génomique. [108], (Fig.05).

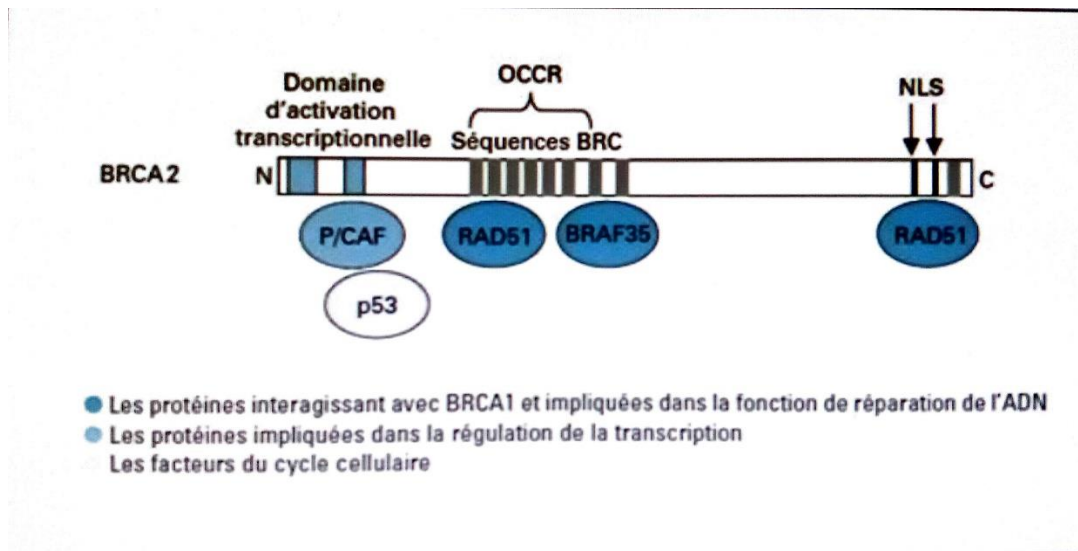


Figure 05 : Principaux domaines fonctionnels de *BRCA2* [109]

2.2.2. Contrôle du cycle cellulaire :

BRCA2 intervient indirectement dans le contrôle des points de contrôle du cycle cellulaire (G1/S et G2/M) en assurant la réparation correcte de l'ADN avant progression cellulaire, son inactivation entraîne une accumulation d'aberrations chromosomiques et favorise la progression de cellules génétiquement instables dans le cycle cellulaire. [108]

Les fonctions de *BRCA1* et *BRCA2* impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN. En réponse aux lésions de l'ADN, *BRCA1/2* sont phosphorylées par les protéines kinases ATR, ATM ou CHK2 et vont exercer leurs fonctions de réparation de l'ADN, de régulation de la transcription du cycle cellulaire (Fig.06)

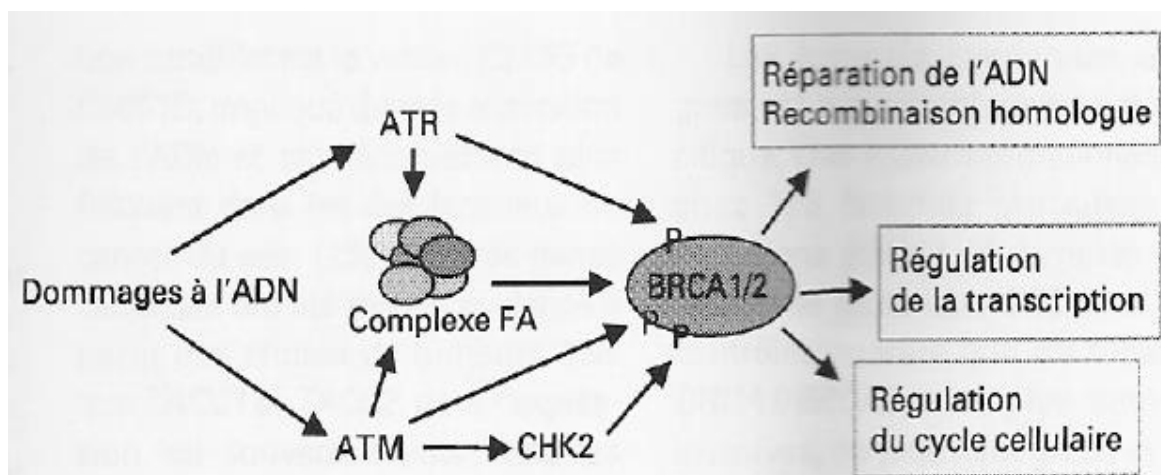


Figure 06 : Les fonctions de *BRCA1* et *BRCA2* impliquées dans la réponse Aux dommages à L'ADN [110]

2.2.3. Régulation de la transcription :

Bien que *BRCA2* ne soit pas un facteur de transcription direct, il influence indirectement l'expression génique via la régulation de la structure de la chromatine et des complexes de réparation de l'ADN, il participe ainsi à la modulation de l'accessibilité de certains gènes impliqués dans la réponse au stress génomique. [108]

II.3. *BRCA1/2* et spécificité tissulaire

3.1. Perte d'hétérozygotie

La perte d'hétérozygotie (LOH) des gènes *BRCA1/2* constitue un événement clé dans la tumorigénèse mammaire, correspondant à l'inactivation du second allèle fonctionnel selon le modèle des gènes suppresseurs de tumeur, ce qui entraîne une déficience de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue et une instabilité génomique accrue [111].

Des travaux récents indiquent que l'haplo-insuffisance de *BRCA1*, même en l'absence de LOH complète, peut induire des altérations épigénétiques précoces dans les cellules épithéliales mammaires, favorisant un état pré-néoplasique chez les femmes jeunes [112].

Cette vulnérabilité spécifique du tissu mammaire est renforcée par un contexte de prolifération hormonodépendante élevée, amplifiant l'impact des déficits de réparation de l'ADN liés à *BRCA1/2* [111].

3.2. *BRCA1/2* et œstrogènes :

Les interactions entre *BRCA1/2* et les voies œstrogéniques constituent un déterminant majeur de la spécificité tissulaire du cancer du sein, particulièrement chez la femme jeune caractérisée par une forte imprégnation hormonale [113].

Les cancers associés à *BRCA1* présentent majoritairement un phénotype triple négatif, tandis que ceux liés à *BRCA2* sont plus fréquemment hormonodépendants, traduisant des interactions différentielles avec les récepteurs aux œstrogènes [114].

Par ailleurs, *BRCA1* intervient dans la régulation transcriptionnelle de gènes impliqués dans la signalisation hormonale, confirmant son rôle central dans la réponse aux œstrogènes au sein du tissu mammaire [115].

3.2.1. Œstrogène-induction de *BRCA1* :

L'expression de *BRCA1* est modulée par les œstrogènes, notamment via une activation transcriptionnelle induite par l'estradiol dans les cellules mammaires, suggérant un mécanisme adaptatif de protection génomique [116].

Cette induction permettrait de renforcer les systèmes de réparation de l'ADN dans un contexte de prolifération hormonodépendante accrue [111].

En revanche, en présence d'une mutation de *BRCA1*, cette régulation est altérée, conduisant à une accumulation de lésions génétiques sous l'effet des œstrogènes et favorisant une carcinogenèse précoce [113].

3.2.2. *REα* et *BRCA1* :

BRCA1 inhibe directement l'activité transcriptionnelle du récepteur des œstrogènes alpha (*REα*), limitant ainsi la prolifération cellulaire induite par les œstrogènes dans les cellules mammaires, des études récentes ont mis en évidence une régulation bidirectionnelle entre *BRCA1* et *REα*, où la modulation de l'un influence l'expression de l'autre [117].

Cet axe *BRCA1*–*REα* constitue un mécanisme fondamental expliquant la spécificité mammaire des tumeurs associées à *BRCA1* [115].

3.2.3. *BRCA1* et expression des *RE* :

Les œstrogènes exercent un effet prolifératif bien caractérisé sur les cellules mammaires possédant des récepteurs aux œstrogènes et ont par là un effet mutagène indirect. En effet, le simple fait d'augmenter la prolifération sous-tend une augmentation du risque d'erreurs de réplication, et donc de mutations [118]. (Fig.07).

Les œstrogènes peuvent induire des lésions génotoxiques directes via leurs métabolites oxydés, notamment les catéchol-œstrogènes transformés en quinones, capables de former des adduits déprimants à l'ADN, conduisant à des mutations initiatrices de la carcinogenèse mammaire [119].

Ainsi, au-delà de leur rôle promoteur lié à la stimulation de la prolifération cellulaire, les œstrogènes exercent également un effet initiateur direct par altération de l'intégrité génomique [120].

La perte de fonction de *BRCA1*, acteur essentiel de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, compromet la capacité cellulaire à corriger ces lésions, augmentant

ainsi la sensibilité des cellules mammaires aux effets mutagènes, directs et indirects, des œstrogènes [121]. (Fig.07)

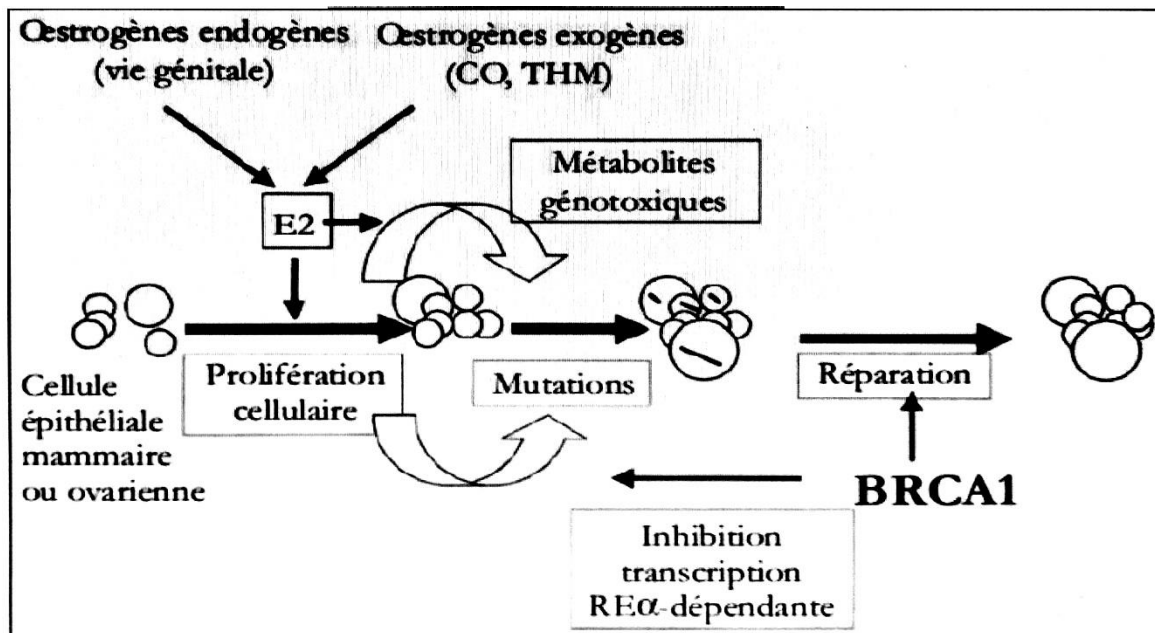


Figure 07 : Rôle de *BRCA1* dans le contrôle de la prolifération cellulaire œstrogène

Dépendante [122] (CO : contraception orale ; THM : traitement hormonal de la Ménopause ; E2 : œstradiol ; RE : récepteurs des œstrogènes)

L'absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE), fréquemment observée dans les tumeurs mammaires associées à une mutation de *BRCA1*, peut être expliquée par plusieurs mécanismes biologiques complémentaires.

D'une part, il a été démontré que l'exposition aux œstrogènes peut induire une régulation négative de l'expression des RE dans les cellules épithéliales mammaires, tant normales que tumorales, suggérant l'existence d'un mécanisme d'autorégulation hormonale [123].

Ce phénomène pourrait constituer une réponse adaptative visant à limiter les effets prolifératifs excessifs induits par les œstrogènes, en particulier dans un contexte de déficit fonctionnel de *BRCA1*, où les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire et de réparation de l'ADN sont altérés [124].

Par ailleurs, l'observation d'une diminution de l'expression des RE au cours des périodes d'activité hormonale intense dans le tissu mammaire normal soutient l'hypothèse d'une régulation physiologique dépendante du contexte endocrinien [123].

Enfin, la perte d'expression des RE dans les tumeurs associées à *BRCA1* pourrait également correspondre à un événement tardif de la progression tumorale, favorisé par l'instabilité génomique induite par la déficience en *BRCA1*, conduisant à une dérégulation transcriptionnelle globale [125]

4. Gène *p53* :

4.1 Gène *p53* et son produit :

Le gène ***TP53***, localisé sur le chromosome 17p13.1, est composé de 11 exons et code pour une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés jouant un rôle central dans la suppression tumorale **Figure 8**. La protéine p53 comporte un domaine N-terminal de transactivation, un domaine riche en proline, un domaine central de liaison à l'ADN et un domaine C-terminal de tétramérisations indispensable à sa fonction transcriptionnelle. La majorité des mutations oncogéniques de TP53 se localisent dans le domaine de liaison à l'ADN, altérant la capacité de p53 à réguler ses gènes cibles. [126]

Dans les conditions physiologiques, *p53* est maintenue à un faible niveau par l'ubiquitinylation et la dégradation protéasome médiées par MDM2, formant une boucle de rétrocontrôle négatif. L'activation de *p53* survient par suite de stress cellulaires tels que les dommages de l'ADN induits par des agents génotoxiques, entraînant sa phosphorylation et sa stabilisation. [127]

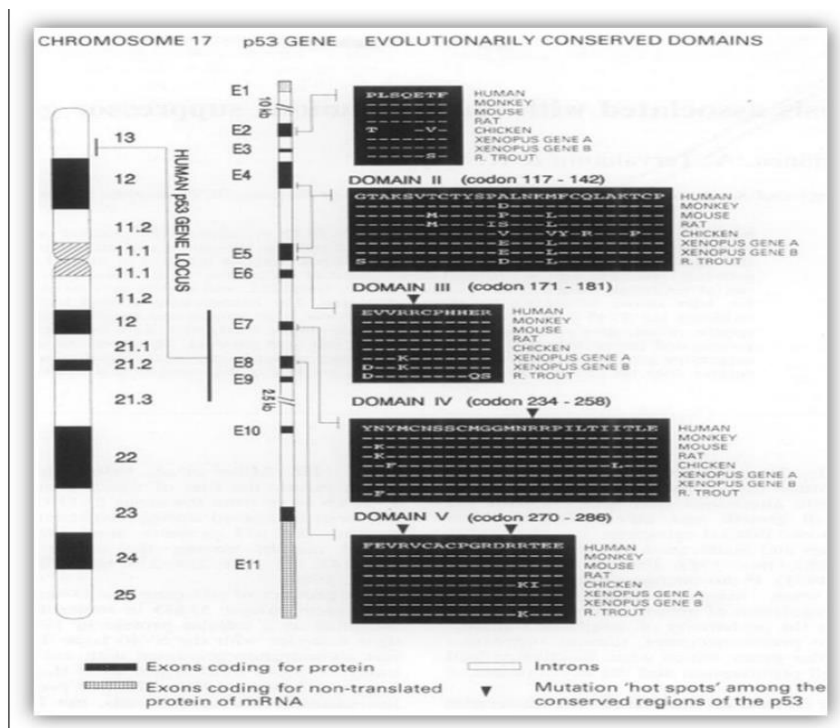


Figure 8 : Schéma de l'emplacement chromosomique et de la structure du gène *p53* humain

Tableau III : Structure des exons du gène *p53* humain « la partie encadrée »

	p53			p63			p73		
Full gene length	19,198			265,822			80,728		
Coding region	Starts in exon two, goes through exon 11			Starts in exon one, goes through exon 14			Starts in exon two, goes through exon 14		
Exons	start	end	length	start	end	length	start	end	length
Exon 1	1	223	223	1	151	151	1	77	77
Exon 2	10,978	11,079	102	106,314	106,442	129	29,769	29,866	98
Exon 3	11,197	11,218	22	107,216	107,348	133	30,496	30,616	121
Exon 4	11,328	11,606	279	176,846	177,100	255	54,985	55,227	243
Exon 5	12,364	12,547	184	232,806	232,992	187	69,457	69,643	187
Exon 6	12,629	12,741	113	235,256	235,371	116	70,790	70,905	116
Exon 7	13,310	13,419	110	236,407	236,516	110	74,551	74,660	110
Exon 8	13,763	13,899	137	237,154	237,290	137	75,064	75,206	143
Exon 9	13,992	14,065	74	237,898	237,980	83	75,565	75,653	89
Exon 10	16,885	16,991	107	241,433	241,569	137	76,763	76,884	122
Exon 11	17,910	19,198	1289	254,968	255,125	158	77,436	77,584	149
Exon 12				257,914	258,058	145	78,363	78,501	139
Exon 13				259,363	259,456	94	78,899	78,992	94
Exon 14				262,780	265,822	3043	80,183	80,728	546

Exons and coding region for the longest transcript were extracted from Ensembl database, release 54 (Hubbard et al. 2009).

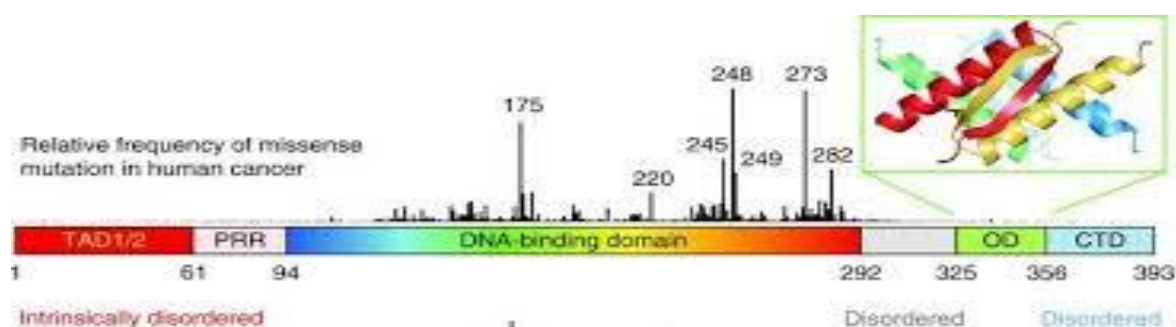


Figure 9 : Structure de la protéine p53.

La *p53* contient un Domaine Amino-terminal de Transactivation (TAD) qui peut être subdivisé en sous-domaines TAD1 et TAD2, suivie d'une Région Riche en Proline (PRR), un domaine central (DNA-binding Domain) et un domaine de tétramérisations (OD) puis un domaine réglementaire carboxyle-terminal (CTD)

Chapitre II. Les altérations génétiques de cancer du sein

La structure du domaine de liaison (DNA-binding Domain) à l'ADN est présente comme un gradient d'arc en ciel de l'extrémité amino-terminal (bleu) à l'extrémité carboxyle (rouge), dont les sites de points chauds des mutations "hotspot" présentent comme des modèles du bâton "stick".

Le domaine de liaison à l'ADN de *p53* humain est d'une stabilité thermodynamique relativement faible et se déplie rapidement à la température du corps avec une demi-vie de 9 minutes.

L'état d'oligomérisation de la protéine *p53* régulée via son domaine de tétramérisations (acide aminé 325-355 de *p53* humain). Au centre de ce contact, les Leucines 344 de toutes les chaînes latérales de 4 sous-unités sont en contact direct. La Leu 344 est responsable du signal d'export nucléaire. Si ce motif est masqué dans la *p53* tétramérique, donc on peut conclure que les niveaux de *p53* nucléaire peuvent être contrôlés via la régulation de l'état d'oligomérisation. Un pont salin intermoléculaire hautement conservée entre Arg337 et Asp352 stabilise le tétramère. Environ 20% des mutations germinales de *p53* sont une mutation au niveau de codon 337, tandis que la fréquence relative des mutations somatiques cancéreuses de ce site est faible.

Le domaine C-terminal régule la capacité de la liaison de la *p53* entre le domaine central et sa séquence spécifique à l'ADN. Ce domaine est riche en acides aminés basiques. Les preuves suggèrent que des changements structuraux au niveau du domaine C-terminal sont nécessaires pour activer *p53*.

4.2 Fonctions de *p53* :

La *p53* surnommé « le gardien du génome » ou « le gardien cellulaire ». La protéine *p53* agit pour transmettre une variété de stress induisant des signaux aux différentes réponses cellulaires antiprolifératives. La *p53* a une variété de fonctions antiprolifératives susceptibles de contribuer à ses propriétés suppressives de tumeur **figure10**.

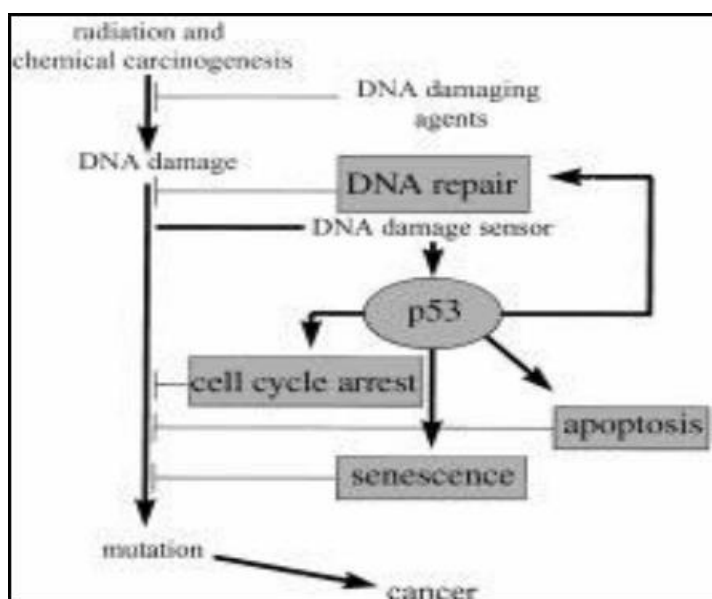


Figure 10 : Voies fondamentales de fonction de *p53*

La protéine *p53* exerce ses fonctions canoniques de suppresseur tumoral en activant la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire via p21/CDKN1A et l'apoptose afin de maintenir l'homéostasie tissulaire mammaire en réponse aux lésions génomiques. [128]

Outre ces rôles classiques, *p53* agit comme facteur de transcription modulant l'expression de multiples gènes cibles impliqués dans la sénescence, l'autophagie et la régulation métabolique, limitant ainsi la progression tumorale dans le cancer du sein. [129]

Dans le contexte du cancer du sein, la protéine *p53* interagit avec plusieurs micro-ARN (miR-34a, famille miR-200 et miR-30c), régulant à la fois leur expression et étant elle-même modulée par eux, ce qui influence l'agressivité et la progression tumorale. [130]

Les mutations de *TP53* entraînent une perte des fonctions suppresseurs tout en conférant des propriétés gain-of-fonction qui favorisent la reprogrammation métabolique, l'inflammation chronique et l'évasion immunitaire, particulièrement dans les sous-types triple négatifs observés chez les femmes jeunes. Ces altérations confèrent une résistance thérapeutique accrue et une immunosuppression du microenvironnement tumoral via l'épuisement des lymphocytes T et la suppression myéloïde, justifiant une stratification moléculaire chez les patientes de moins de 40 ans. [131]

4.3 Mutations du gène *p53* et le cancer du sein :

Le facteur de transcription *p53*, codé par le gène *TP53* humain, se distingue comme un suppresseur de tumeur majeur et un régulateur central de multiples voies de signalisation impliquées dans la réponse cellulaire au stress et la prévention de la tumorigènes. [132]

Les mutations de *TP53* sont observées dans la quasi-totalité des types de cancers, conférant à la protéine mutée des propriétés oncogéniques via des mécanismes de perte de fonction, d'effet dominant négatif et de gain de fonction.

Dans le cancer du sein, bien que moins fréquentes que dans d'autres tumeurs solides, les mutations de *TP53* représentent la deuxième altération génétique la plus commune ; leur fréquence et leur valeur pronostique varient notablement selon les sous-types moléculaires, avec une prévalence accrue dans les formes triple négatives et *HER2*-positives. [133]

Ces mutations sont rares dans les tumeurs de stade T1 (< 2 cm de diamètre) mais significativement plus fréquentes dans les tumeurs de stade T3 (> 5 cm), témoignant de leur association étroite avec une progression tumorale avancée chez les femmes jeunes.

Contrairement à la plupart des gènes suppresseurs de tumeur (*RB*, *APC*, *BRCA1*), souvent inactivés par délétions ou mutations silencieuses, le gène *TP53* subit fréquemment des mutations faux-sens aboutissant à une substitution d'un seul acide aminé dans la protéine.

Ces variants sont hautement hétérogènes quant à leur localisation dans la séquence codante et leur impact sur la stabilité thermodynamique de *p53* ; la grande majorité abolit cependant la capacité de la protéine à se lier à l'ADN et à activer la transcription de ses gènes cibles.

Les mutations de *TP53* se caractérisent par une prédominance de variants faux-sens localisés principalement dans les exons 5-8, correspondant au domaine de liaison à l'ADN (DBD).

Le spectre mutationnel dans le cancer du sein est comparable à celui observé dans d'autres cancers, avec une moindre fréquence de transversions G : C → T : A et une augmentation relative des transitions A : T → G : C.

Environ 30 % des mutations du DBD affectent six codons « hot spots » (R175, G245, R248, R249, R273, R282), fréquents dans la quasi-totalité des cancers humains, probablement en raison de la sensibilité particulière de ces codons aux agents cancérogènes.

Chapitre II. Les altérations génétiques de cancer du sein

Dans l'état hétérozygote, la protéine *p53* mutante peut exercer un effet dominant négatif (DN) sur la protéine sauvage en perturbant la formation de tétramères fonctionnels nécessaires à l'activité transcriptionnelle.

Cet état hétérozygote est souvent transitoire, car les mutations de *TP53* sont fréquemment suivies d'une perte d'hétérozygotie (LOH) du bras court du chromosome 17, conférant un avantage sélectif par inactivation complète de l'allèle sauvage restant.

De plus, de nombreux isoformes mutants de *p53* acquièrent des activités oncogéniques supplémentaires par un mécanisme de gain de fonction (GOF), indépendamment de la simple perte de la fonction suppresseur.

Les effets combinés DN et GOF contribuent de manière significative à la sélection positive des mutations faux-sens de *TP53* au cours de la tumorigénèse mammaire, particulièrement chez les patientes de moins de 40 ans.

Les mutations somatiques de *p53* : *p53* est muté dans 31% de toutes les tumeurs incluses dans le catalogue de mutations somatiques dans le cancer, et est muté dans environ ~25% des échantillons de cancer du sein (**figure 11**), où il est le second gène le plus fréquemment muté après le proto-oncogène *PI3KCA* (26 % en COSMIC).

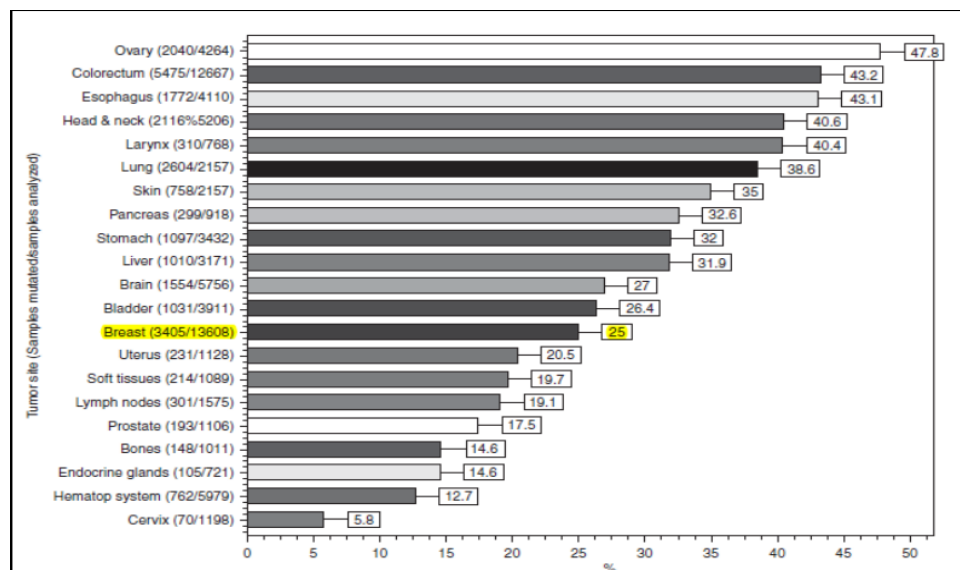


Figure 11 : Prévalence des mutations de *p53* dans les cancers sporadiques

La plupart des mutations dans le domaine DNA-binding, sont faux-sens (87,9%) (**Figure12**). En revanche, en dehors de cette région, les mutations faux-sens représentent environ 40%. La majorité des mutations étant non-sens ou avec un décalage du cadre de lecture. Parmi les substitutions d'une

base simple, environ 25% sont des substitutions C : G > T : A sur les sites CpG. Parmi les 22 CpG du domaine DNA-binding, 3 codons "hot spots (175, 248, et 273) représentent 60% des mutations CpG et 5 autres résidus (196, 213, 245, 282, et 306) représentent 26% des mutations. L'absence de mutations dans les autres sites CpG reflète que la substitution de ces résidus ne génère pas une protéine dysfonctionnelle.

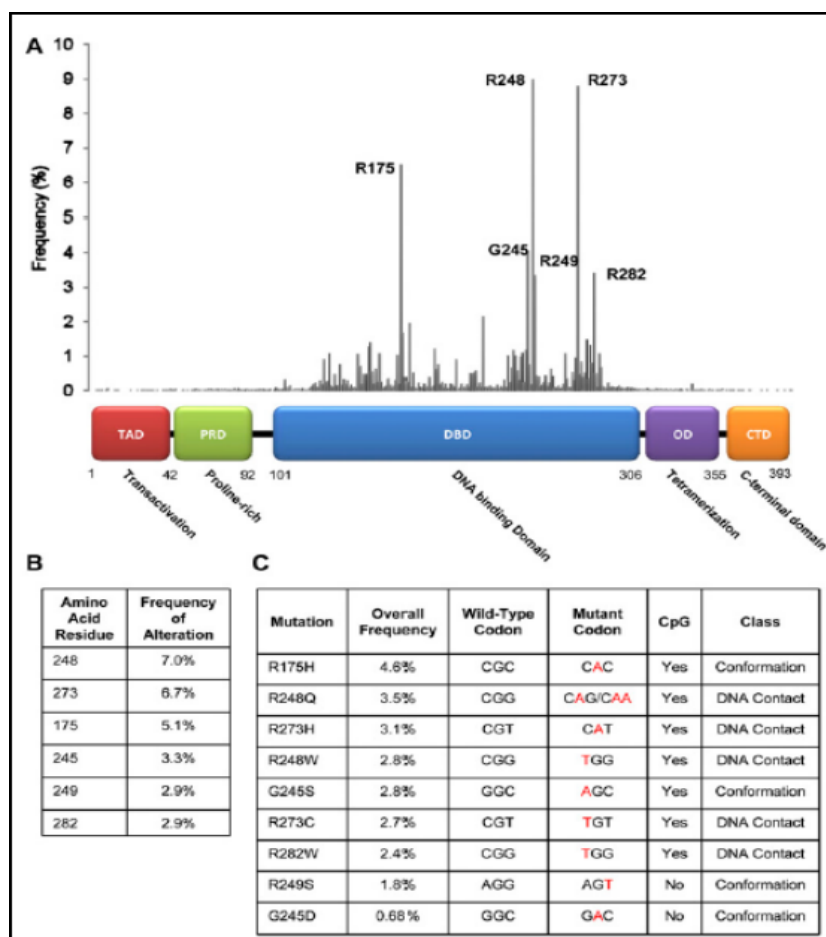


Figure 12 : Spectre mutationnelle du gène *p53* dans les cancers humains.

(A). Des données des mutations fautes-sens de *p53* pour des patients (N : 19,262).

(B). Tableau des six résidus "hot spots" dans *p53*.

(C). Tableau des plus communes des mutations fautes-sens de résidus "hot spots" dans *p53* avec une fréquence correspondante de mutations. (N : 25,902)

❖ **Les mutations germinales de *p53*** : les altérations du gène *p53* sont fréquentes dans le syndrome Li-Fraumeni, une maladie héréditaire. Ce syndrome autosomique dominant se caractérise par une forte incidence de cancers précoces comprenant, principalement, le cancer du sein, le sarcome, le carcinome corticosurrénale (ACC), la leucémie et les tumeurs cérébrales

Le cancer du sein est l'événement le plus fréquent dans le syndrome de Li-Fraumeni, soit > 25% de toutes les tumeurs dans les familles touchées. Le spectre mutationnel de gène *p53* dans le cancer du sein de Li-Fraumeni ressemble à celui du cancer du sein sporadique, avec ~65% des mutations faux-sens, mais se diffère dans la distribution de " hot spots " (**figure 13**).

Ceci principalement dû à la fréquence anormalement élevée (jusqu'à 16%) de la mutation du codon 337 des patients de Li-Fraumeni, soit 11% dans syndrome relié aux cancers du sein.

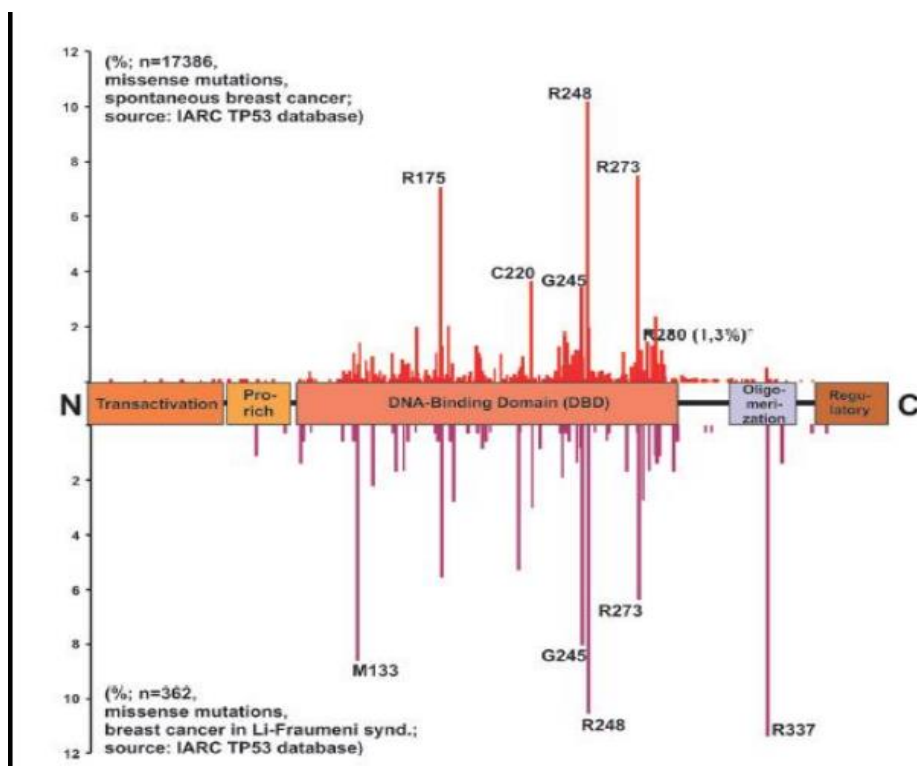


Figure 13 : Fréquence et altérations faux-sens de *p53* dans le cancer du sein spontanée et le syndrome Li-Fraumeni « mutations de *p53* germinales

Les polymorphismes de *p53* : plus de 80 polymorphismes de *p53* ont été identifiés et validés dans des populations humaines. La majorité (90%) est située dans les introns, en dehors des sites d'épissage, dans les exons non codants. Peu d'entre eux ont été testés dans des essais fonctionnels ou étudier leurs effets sur le risque de cancer.

5. Gène *ERBB2-Her2*:

5.1. *ERBB2-Her2*:

Le gène *ERBB2* (*HER2*) appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR/*ERBB*). Cette famille comprend quatre membres : EGFR/*ERBB1*/*HER1*, *ERBB2*/*HER2*, *ERBB3*/*HER3* et *ERBB4*/*HER4* (**Figure 14**). Ces récepteurs transmembranaires, possèdent dans leur domaine cytoplasmique, une tyrosine kinase hautement conservée. Le domaine extracellulaire de trois d'entre eux (EGFR, *ERBB3* et *ERBB4*) est reconnu par une douzaine de ligands de la famille EGF. La fixation d'un ligand induit l'homo- ou l'hétéro-dimérisation des récepteurs, entraînant leur activation et la transphosphorylation des résidus tyrosine situés dans les queues C-terminales. Ces résidus phosphorylés constituent des sites de recrutement pour diverses protéines adaptatrices et effectrices de signalisation cytoplasmique, qui déclenchent à leur tour des cascades de signalisation intracellulaire aboutissant à la régulation de la prolifération, de la différenciation, de la survie et de la motilité cellulaires [134], [135]

Les récepteurs de la famille *ERBB* jouent un rôle essentiel dans le développement embryonnaire et le maintien de l'homéostasie tissulaire tout au long de la vie. Leur dérégulation (amplification, mutation ou surexpression) est impliquée dans l'oncogenèse de nombreux cancers. Plusieurs thérapies ciblées, notamment des inhibiteurs de tyrosine kinase et des anticorps monoclonaux, ont été développées pour inhiber spécifiquement ces récepteurs [136], [137]

5.2. Activation des récepteurs *ERBB* :

Les récepteurs de la famille EGFR sont composés de trois régions principales : extracellulaire, transmembranaire et cytoplasmique. La région extracellulaire est responsable de la reconnaissance et de la fixation des ligands. La région transmembranaire sert d'ancrage dans la membrane cytoplasmique. La région cytoplasmique contient le domaine tyrosine kinase (**Figure14**) [138]

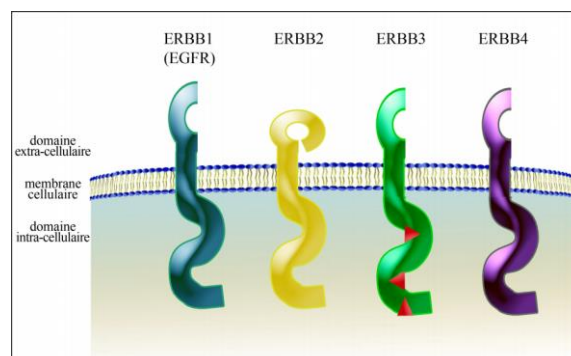


Figure 14 : Présentation schématique des récepteurs de la famille *ERBB*.

Les 4 récepteurs se situent au niveau de la membrane cytoplasmique. Le domaine extracellulaire sert à fixer des ligands permettant leur activation. Sans ligand, ils sont dits en position « inactif », excepté *ERBB2* qui n'a pas de ligand et reste en position « actif ». Le domaine transmembranaire sert d'ancrage dans la membrane. Le domaine intracellulaire (ou intracytoplasmique) contient la partie tyrosine kinase permettant la trans- et l'autophosphorylation, excepté pour *ERBB3* qui en est dépourvue (triangles rouges).

Les ligands de la famille à l'EGF peuvent être subdivisés en trois groupes en fonction des récepteurs qu'ils reconnaissent. **(Figure 15)** : 1. EGF, transforming growth factor- α (TGF- α) et l'amphi-reguline (AR) interagissant uniquement avec EGFR ; 2. Beta cellule (BTC), héparine-binding EGF(HB-EGF) et epiregulin interagissant avec *EGFR* et *ERBB4* ; 3. les neuregulines (NRGs) interagissant avec *ERBB3* et/ou avec *ERBB4*.

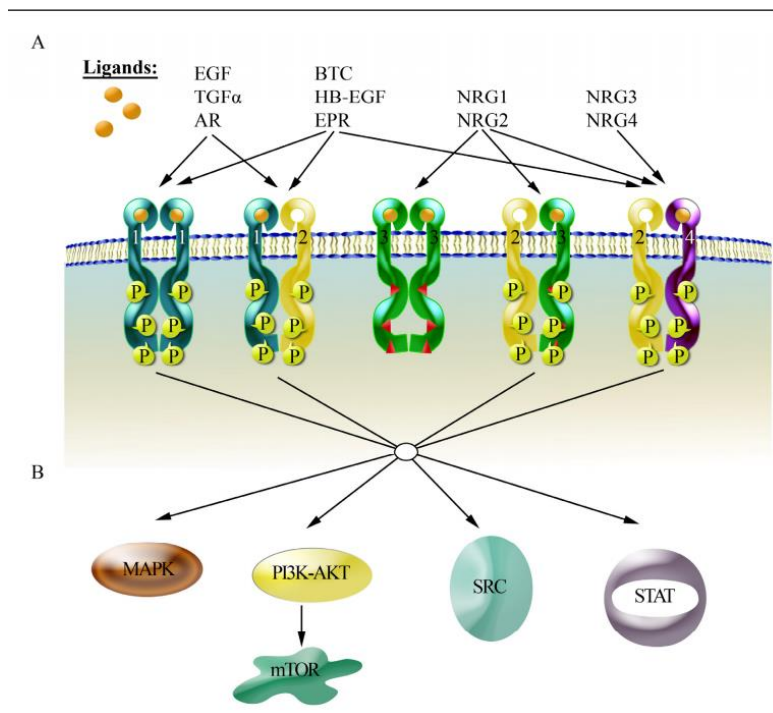


Figure 15 : Activation des récepteurs *ERBB*, dimérisation et activation des voies intracellulaires.

A. Après fixation d'un ligand (boule orange), les récepteurs s'homo ou s'hétéro-dimérisent. Pour être actif, *ERBB2* doit s'hétéro-dimériser avec un autre récepteur. Cette dimérisation enclenche l'activité tyrosine kinase des récepteurs permettant la trans- et l'auto - phosphorylation (bulle jaune -P). Ligands: EGF, Epidermal Growth Factor; TGF α , transforming growth factor- α ; AR, amphiregulin; BTC, betacellulin; EPR, epiregulin; HB-EGF, heparin-binding EGF; NRGs, neuregulins.

B. Cette phosphorylation conduit à l'activation de nombreuses voies intracellulaires, dont les principales sont indiquées ici. Ces voies vont conduire à différentes régulations comme la prolifération et la survie cellulaire, ou encore l'angiogenèse.

L'activation des récepteurs de la famille *ERBB* repose sur la liaison de ligands spécifiques aux récepteurs *EGFR* (*ERBB1*), *ERBB3* et *ERBB4*, induisant un changement conformationnel qui favorise la formation de dimères homo- ou hétérodimériques au niveau de la membrane plasmique. Le récepteur *ERBB2* (*HER2*), dépourvu de ligand connu, adopte une conformation ouverte constitutive et agit comme partenaire préférentiel de dimérisation, amplifiant ainsi la signalisation intracellulaire lorsqu'il forme des hétérodimères avec d'autres membres de la famille *ERBB*. [139]

La dimérisation des récepteurs entraîne une activation des domaines tyrosine kinase intracellulaires et une autophosphorylation des résidus tyrosine situés sur les queues cytoplasmiques, créant des sites d'ancrage pour des protéines adaptatrices contenant des domaines SH2 et PTB. [140]

Ces événements initiaux déclenchent l'activation de voies de signalisation majeures telles que PI3K/AKT/mTOR et RAS/RAF/MEK/ERK, qui contrôlent respectivement la survie cellulaire, la croissance et la prolifération tumorale.

Le dimère *HER2-HER3* est considéré comme l'un des plus puissants complexes de signalisation, en raison de la capacité unique d'*ERBB3* à recruter directement la sous-unité régulatrice p85 de PI3K, malgré son activité kinase intrinsèque déficiente. [142]

Après activation, les récepteurs *ERBB* sont régulés par des mécanismes d'endocytose et de dégradation lysosomale, mais certaines altérations de ce trafic intracellulaire peuvent prolonger la signalisation et favoriser la tumorigènes. [141]

Dans le cancer du sein *HER2* positif, l'amplification du gène *ERBB2* induit une activation ligand-indépendante des récepteurs, conduisant à une stimulation constitutive des voies oncogéniques et à une prolifération cellulaire incontrôlée.

Enfin, l'interconnexion du réseau *ERBB* avec d'autres voies de signalisation cellulaires contribue à la plasticité tumorale et à l'émergence de mécanismes de résistance aux thérapies ciblées *anti-HER2*. [139]

5.3. Implication du réseau *ERBB* dans le cancer du sein :

Le réseau *ERBB* joue un rôle central dans la tumorigènes mammaire en régulant la prolifération, l'angiogenèse et la survie cellulaire. L'interaction entre les membres de la famille *ERBB* permet une redondance fonctionnelle qui renforce la signalisation oncogénique. [143]

Dans les tumeurs *HER2-positives*, cette signalisation est fortement amplifiée, entraînant un phénotype agressif. [144]

5.3.1. Conséquences de la surexpression d'*ERBB2* :

La surexpression du récepteur *ERBB2* (*HER2*), résultant principalement d'une amplification génique, constitue un événement moléculaire majeur impliqué dans la tumorigènes mammaire et concerne environ 15–20 % des cancers du sein invasifs, définissant ainsi un sous-type biologique distinct associé à un comportement clinique agressif. [145]

Sur le plan cellulaire, la surexpression d'*HER2* entraîne une activation constitutive des voies de signalisation intracellulaire dépendantes des dimères du récepteur, notamment les axes PI3K/AKT et MAPK, conduisant à une stimulation persistante de la prolifération, une inhibition de l'apoptose et une dérégulation du cycle cellulaire. Cette hyperactivation signalétique confère aux cellules tumorales un avantage prolifératif significatif, favorisant une croissance autonome indépendante des facteurs de croissance physiologiques et contribuant à une augmentation du potentiel tumorigène ainsi qu'à l'acquisition de caractéristiques d'agressivité biologique. [143]

Au niveau tissulaire, les tumeurs *HER2-positives* présentent généralement un grade histologique élevé, une forte indexation mitotique et une capacité accrue d'invasion locale, traduisant une altération profonde des mécanismes de contrôle de la différenciation cellulaire et de l'adhésion intercellulaire. [148]

Sur le plan clinique, cette surexpression est associée à un pronostic défavorable en l'absence de thérapies ciblées, avec une évolution plus rapide vers des formes métastatiques, notamment au niveau cérébral, hépatique et osseux, traduisant une capacité élevée de dissémination systémique. [146]

Par ailleurs, l'activation chronique du réseau *HER2* favorise l'apparition de mécanismes d'oncogéno-dépendance (« oncogene addiction »), rendant les cellules tumorales initialement

sensibles aux thérapies anti-*HER2*, mais également susceptibles de développer des mécanismes de résistance secondaire via des altérations des voies en aval ou des récepteurs compensatoires. [147]

Enfin, la surexpression d'*ERBB2* constitue un déterminant majeur de la réponse thérapeutique, conditionnant l'efficacité des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase, tout en influençant fortement les stratégies de prise en charge personnalisée en oncologie mammaire. [146]

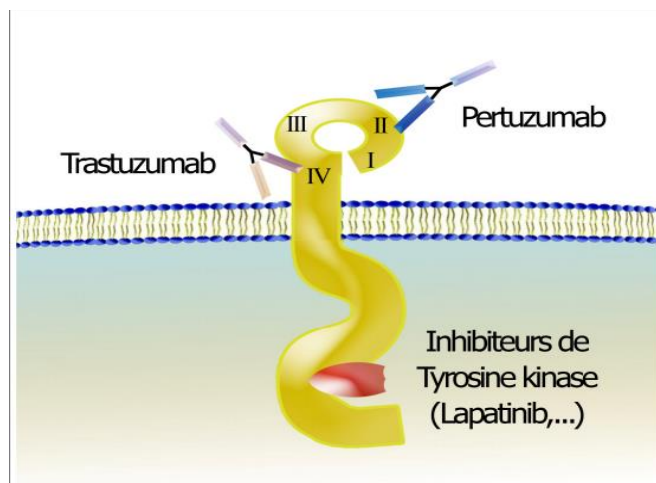


Figure 16 : Exemples de ciblage thérapeutique sur *ERBB2*, et les différents sites ciblés.

Le site extracellulaire est composé de 4 domaines (I à IV), et les sites I, II et III engagent l'interaction avec d'autres récepteurs. Ces sites sont la cible d'anticorps humanisés (Trastuzumab et Pertuzumab) qui après fixation, vont engendrer une réponse immunitaire. Les séquences peptidiques responsable de l'activité enzymatique tyrosine kinase, sont également ciblées à l'aide de petites molécules inhibitrices, comme le Lapatinib, Gefitinib, et autres à l'essai clinique.

5.3.2. *ERBB2* – Cible thérapeutique :

Avant l'apparition de traitements ciblés, la surexpression d'*ERBB2* était un mauvais pronostique pour la patiente et généralement un signe de résistance aux traitements chimio et endocrinothérapeutiques. Depuis quelques années, l'apparition d'anticorps humanisés reconnaissant le domaine extracellulaire de la protéine *ERBB2* permet de prolonger la vie (**Figure 17**). De plus, en adjuvant à des chimiothérapies, ces anticorps augmentent près de 50% l'efficacité du traitement, et réduisent la mortalité d'environ 33%. Les anticorps les plus connus sont le Trastuzumab (Herceptin, Genentech) et le Pertuzumab (Omnitarg). D'autres traitements ciblant l'activité kinase,

comme le Lapatinib (GlaxoSmithKline), semblent également prometteurs. Il existe également d'autres voies de ciblage thérapeutiques dits « indirects » qui ciblent la transcription du gène (par exemple les inhibiteurs d'HDAC), ou encore la stabilisation de la protéine (inhibiteur d'Hsp90), qui se révéleront peut-être très efficaces à l'avenir. [149]

Malheureusement, ils existent des résistances et des effets secondaires à ces traitements. Les effets secondaires sont liés à la fonction physiologique du récepteur *ERBB2*. En effet, celui-ci joue un rôle dans le développement embryonnaire du cœur, et les cardiomyocytes continuent à exprimer ce récepteur à leur surface membranaire. Dès lors, des cardiomyopathies peuvent apparaître chez Environ 3 à 13% des patientes, dépendant du traitement. Ce paramètre doit être pris en compte avant le traitement. Ces effets semblent heureusement réversibles. Cependant, le Lapatinib (inhibiteur de tyrosine kinase), n'a aucun effet secondaire sur le cœur.

Durant le développement d'un cancer, celui-ci acquiert de multiples mutations, lesquelles sont indispensables pour le caractère malin de la tumeur.

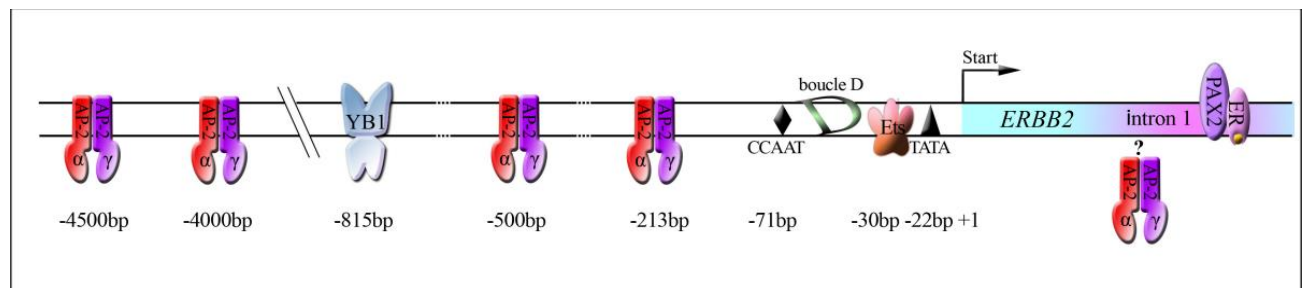


Figure17 : Schémas représentant le promoteur du gène *ERBB2* et ses différentes régions régulatrices.

Le codon Start est représenté en +1bp. La boîte TATA (triangle noir) se situe en -22bp et la boîte CCAAT (losange noir) en -71bp. Entre les deux se situent une boucle d'ADN en triplex, appelée également boucle D. A côté, en -30bp, se situe un site de fixation pour une protéine Ets (orange), correspond le plus probablement à la protéine PEA3. En -815bp se trouve un site de fixation pour le facteur de transcription YB-1. En -213, -500, -4000 et -4500bp, se trouvent des sites de fixation pour les protéines AP-2 (α , β et γ). Les formes α (rouge) et γ (violet) y formeraient le plus souvent des hétérodimères. Des sites de fixation pour AP-2 existeraient (?) également au niveau de l'intron 1 du gène *ERBB2*. Il existerait ainsi un lien avec ER (en rose) qui peut également fixer une séquence intronique. ER fixe cette séquence en compagnie de PAX2 (mauve). C'est pour cela que cibler une altération dans un cancer avancé sera peu efficace. C'est ainsi que seulement

35% des patients avec un cancer métastatique surexprimant *ERBB2* répondront au Trastuzumab seul. Les causes de résistance aux traitements sont nombreuses et d'autant multifactorielles, que le cancer est avancé. Les différents types de résistances sont nombreux et ne seront donc pas discutés. Enfin de nombreuses études prometteuses sont en cours et combinent différents traitements pour remédier à ces résistances, et renforcer les effets du traitement. De plus, d'autres cibles sont à l'étude. C'est le cas par exemple d'*ERBB3*. *ERBB2* doit interagir avec d'autres membres de la famille *ERBB*, et le fait préférentiellement avec *ERBB1* et *ERBB3*. *ERBB3* semble même indispensable comme partenaire de dimérisation avec *ERBB2* pour la prolifération des cellules surexprimant *ERBB2*, car cette dimérisation enclenche l'activation de PI3K/Akt. *ERBB3* pourrait donc contribuer à une résistance thérapeutique préexistante ou acquise et semble ainsi une cible thérapeutique potentielle. [150]

5.4. Mécanismes moléculaires responsables de la surexpression du gène *ERBB2* :

La forte surexpression d'*ERBB2* dans les cancers du sein est la conséquence de l'amplification du gène et de la dérégulation de la transcription. En effet, dans les cancers où le gène est surexprimé modérément, l'augmentation de la transcription est seule responsable de l'accumulation des quantités élevées de protéines dans la cellule cancéreuse. De plus, l'augmentation du taux de transcription est beaucoup plus importante que l'augmentation du nombre de copies du gène. Dès lors, plusieurs équipes, dont la nôtre, se sont attachées à l'étude des mécanismes responsables de la surexpression du gène *ERBB2* dans les cancers du sein.

La Figure 17 présente les régions importantes pour la régulation de l'expression du gène *ERBB2* :

- Les sites d'initiation de la transcription sont les suivants : un site majeur en +1bp (BP= paires de bases), un site mineur à -69bp, et un site lointain -12kb dont le mécanisme reste peu clair.
- La partie proximale du promoteur contient les boîtes **TATA** et **CCAAT**, situées respectivement -22 et -71bp en amont du site principal d'initiation de la transcription. Le site d'initiation en -69bp est dépendant de cette boîte TATA, et est préférentiellement régulé dans les cellules surexprimant *ERBB2*.
- Les séquences TATA et CAAT sont séparées par des séquences GGA répétées en miroir allant de -40 à -66bp. Celles-ci forment une **boucle D** en ADN Triplex. Ces boucles pourraient empêcher la fixation de l'ADN, via les séquences MAR (Matrix attachment région) à la matrice nucléaire.
- Immédiatement en aval de la boîte TATA, en position -30bp, se situe la séquence GAGGAA qui sert à la fixation pour des facteurs de la famille **Ets**. La mutation de cette séquence conduisant

à la diminution de l'activité du promoteur, la fixation d'un facteur ETS a d'abord été considérée comme contribuant à la surexpression du gène. En revanche, d'autres ont observé que la liaison du facteur **PEA3** à cette séquence inhibait l'activité du promoteur. De plus, la surexpression de PEA3 dans les cellules inhibait l'expression d'*ERBB2*. Ces auteurs ont proposé que la fixation de PEA3 pourrait empêcher l'accès d'autres protéines à la boîte TATA et inhiberait ainsi l'expression du gène. PEA3 permettrait également de déstabiliser la boucle D citée plus haut. L'expression de PEA3 semblait corrélée avec celle d'*ERBB2* dans les cancers du sein, mais d'autres études montrent qu'il n'en serait rien. De plus, l'inhibition de PEA3 augmente l'expression d'*ERBB2* dans des cellules résistantes au Tamoxifène. [151]

- Plusieurs sites de fixation pour les facteurs trans de la famille **AP-2** sont présents dans le promoteur. Deux sites de fixation sont situés sur le promoteur proximal en -213bp et -500bp en amont du site principal d'initiation et jouent un rôle activateur dans la transcription du gène *ERBB2*. Des sites de fixation dans une région distale du promoteur, en -4000 et -4500bp, jouent également un rôle activateur de la transcription. Enfin, des régions de fixation pour ces protéines sont présentes dans le premier intron du gène *ERBB2*.

- La protéine **YB-1** (Y-Box Binding Protein-1) a été découverte comme corrélée à la surexpression d'*ERBB2* dans les cancers du sein. Ce facteur de transcription oncogénique interagit avec le promoteur du gène *ERBB2* en -815bp et augmente l'activité de ce promoteur. Cette protéine a aussi été montrée comme interagissant avec AP-2 sur le promoteur d'un autre gène.

- Les **œstrogènes** répriment l'expression d'*ERBB2* dans les lignées mammaires œstrogène-dépendantes et des anti-œstrogènes augmentent l'expression d'*ERBB2*. De plus, la corrélation inverse d'expression entre le récepteur aux œstrogènes (**ER**) et *ERBB2* a été montrée depuis longtemps. La régulation d'*ERBB2* a été proposée comme indirecte par modification du rapport d'expression AP-2 α /AP-2 γ . Cependant l'intron 1 d'*ERBB2* a été découvert comme important dans cette régulation. Et récemment, il a été présenté que la protéine ER avec la protéine **PAX-2** fixerait une séquence intronique du gène *ERBB2* et pourrait réguler l'expression de ce gène via cette région dans les lignées cellulaires MCF-7.

La signalisation d'*ERBB2* a aussi un effet sur l'activité et l'expression d'ER α . Cette régulation croisée permet de mieux comprendre la résistance à l'hormonothérapie qui caractérise les tumeurs surexprimant *ERBB2*. Comme mentionné plus haut, les facteurs de transcription AP-2 fixant les régions du promoteur d'*ERBB2* jouent un rôle dans la régulation de la transcription de ce gène. Pour certaines études, l'expression d'AP-2 α et AP-2 γ est corrélée avec celle d'*ERBB2* dans les

cancers du sein. Cependant, ces travaux sont controversés. L'expression d'AP-2 γ est également corrélée avec la résistance des cellules au Tamoxifène ; résistance observée dans les cellules surexprimant *ERBB2*. [152]

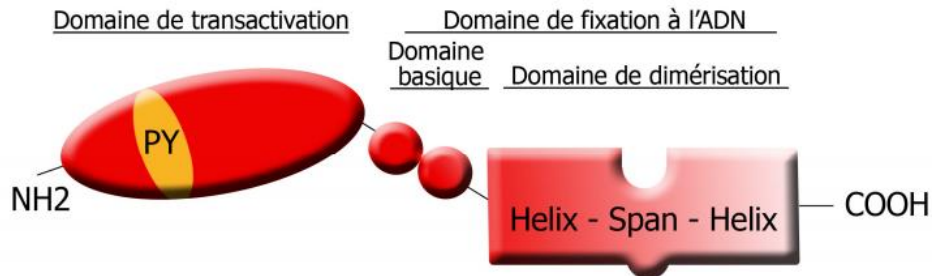


Figure18 : Structure schématique des protéines AP-2.

Les protéines de la famille AP-2 ont 4 domaines importants. En N-terminal se trouve le domaine de transactivation qui permet la fixation et l'activation d'autres protéines (cofacteurs). Le motif PY est essentiel à cette transactivation. L'autre partie de la protéine fixe l'ADN. Dans ce domaine, se trouve une partie basique, qui procure une bonne fixation à l'ADN ; et du côté C-terminal, se trouve le domaine de dimérisation, nécessaire à l'interaction avec une autre protéine de la famille AP-2. Ce domaine est principalement composé d'un motif Helix-Span-Helix (ou Hélice-Etendu Hélice).

III. Particularités du cancer du sein chez les jeunes femmes (< 40 ans) :

1 : La prise en charge chirurgicale :

Chez ces femmes jeunes, présentant une tumeur souvent agressive avec un risque de rechute locale important, le choix de la mastectomie versus chirurgie conservatrice doit être discuté en Consultation Oncologique Multidisciplinaire (COM) et expliqué à la patiente. La chimiothérapie néo- adjuvante a permis de diminuer le nombre de mastectomies. Lors de chirurgie conservatrice, l'école de Milan a toujours prôné une exérèse glandulaire large, c'est-à-dire une quadrantectomie. Les techniques de remodelage classique autorisent cette attitude. Les techniques de remodelage onco-plastique doivent être réservées à des cas bien discutés. Lors d'une chirurgie conservatrice, la qualité de l'exérèse est liée à l'intégrité des berges chirurgicales. Il n'y a pas de recommandations internationales, mais les conclusions de métaanalyses ont établi un seuil de marge saine à plus de 2 mm de la tumeur. Ces données doivent toujours être intégrées dans le contexte clinico- radiologique. Une radiothérapie doit toujours être réalisée après chirurgie conservatrice.

La chimiothérapie a un effet protecteur local important : on note un taux de rechute locale de 13% après chimiothérapie versus 28% sans chimiothérapie. L'intégrité corporelle, la sexualité, la réhabilitation post-opératoire, les conséquences de la chimiothérapie, de la radiothérapie, la possibilité d'une grossesse ultérieure, d'allaitement sont des facteurs à discuter avec la patiente pour une « décision partagée ». [153]

2. La radiothérapie dans le traitement Conservateur du sein chez la femme jeune :

Le traitement recommandé est une radiothérapie de la glande mammaire de 50 GY avec un boost de 16 GY sur le lit tumoral. La radiothérapie per-opératoire n'est pas recommandée chez les patientes jeunes.

3. Place des traitements néoadjuvants chez la femme jeune :

Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein avant l'âge de 40 ans, les traitements néoadjuvants occupent actuellement une place centrale dans la stratégie thérapeutique en raison du caractère souvent agressif des tumeurs observées dans cette population, notamment les sous-types *HER2*-positifs et triple négatif. Le traitement néoadjuvant correspond à l'administration d'une thérapeute systémique avant la chirurgie, dans le but de réduire le volume tumoral, d'améliorer la ré-sécabilité chirurgicale et d'augmenter les possibilités de conservation mammaire. Chez la femme jeune, cette approche présente également un intérêt pronostique majeur, car elle permet une évaluation *in vivo* de la sensibilité tumorale aux traitements systémiques à travers l'analyse de la réponse histologique complète (pathological complète réponse, PCR). [154]

L'obtention d'une PCR après traitement néoadjuvant est associée à une amélioration significative de la survie sans récidive et de la survie globale, particulièrement dans les cancers du sein *HER2*-positifs et triple négatif, fréquemment rencontrés chez les patientes jeunes. Les protocoles néoadjuvants modernes reposent principalement sur la chimiothérapie anthracycline-taxane, souvent associée à des thérapies ciblées anti-*HER2* telles que le trastuzumab et le pertuzumab dans les formes *HER2*-positives. [155]

Dans les cancers hormonodépendants RH+/*HER2*-, certaines stratégies néoadjuvantes associant hormonothérapie et inhibiteurs de CDK4/6, notamment le palbociclib, ont montré des résultats prometteurs chez des patientes sélectionnées à haut risque biologique. Le traitement néoadjuvant permet également d'adapter les traitements adjuvants postopératoires selon la réponse tumorale résiduelle, ouvrant ainsi la voie à une prise en charge personnalisée. [156]

Chapitre II. Les altérations génétiques de cancer du sein

Chez les patientes ne présentant pas de réponse complète après traitement néoadjuvant, l'identification d'une maladie résiduelle permet d'intensifier les traitements postopératoires afin de diminuer le risque de rechute. L'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant repose actuellement sur l'imagerie multimodale, notamment l'IRM mammaire, qui demeure l'examen le plus performant pour apprécier la réduction tumorale et prédire la réponse pathologique. Les progrès récents en génomique et en séquençage de nouvelle génération (NGS) contribuent également à mieux caractériser les profils moléculaires tumoraux et à identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique dans le contexte néoadjuvant. [157] [158]

Par ailleurs, plusieurs approches innovantes, incluant l'immunothérapie, les thérapies cellulaires et l'intelligence artificielle appliquée à l'imagerie, sont actuellement en développement afin d'optimiser la prédiction précoce de la réponse thérapeutique et la personnalisation des traitements chez les femmes jeunes. Ainsi, les traitements néoadjuvants représentent aujourd'hui un élément fondamental de la prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune, permettant non seulement une désescalade chirurgicale mais également une meilleure stratification pronostique et thérapeutique. [159]

4. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie représente une entité clinique particulière caractérisée par une agressivité biologique accrue, une fréquence plus élevée des formes de haut grade et un risque majoré de rechute à distance comparativement aux patientes plus âgées. Chez cette population, les tumeurs hormono-dépendantes exprimant les récepteurs aux œstrogènes (ER) et/ou à la progestérone (PR) constituent néanmoins le sous-type moléculaire le plus fréquent, ce qui confère à l'hormonothérapie une place centrale dans la stratégie thérapeutique adjuvante. L'hormonothérapie repose sur l'inhibition de la signalisation œstrogénique impliquée dans la prolifération et la survie des cellules tumorales mammaires hormono-sensibles. Chez la femme jeune préménopausée, la production ovarienne d'œstrogènes demeure élevée, ce qui explique la nécessité d'approches thérapeutiques spécifiques combinant parfois suppression ovarienne et traitement endocrinien systémique. Le tamoxifène demeure l'agent endocrinien historique de référence chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein RH positif ce modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes agit par antagonisme compétitif au niveau mammaire en inhibant la transcription des gènes dépendants des œstrogènes et en réduisant ainsi la prolifération tumorale. Plusieurs essais cliniques ont démontré que le tamoxifène administré pendant cinq à dix ans permet une réduction significative du risque de récurrence et de mortalité

Chapitre II. Les altérations génétiques de cancer du sein

spécifique liée au cancer du sein chez les patientes jeunes .Chez les patientes présentant un risque élevé de rechute, l'association du tamoxifène à une suppression de la fonction ovarienne par agonistes de la GnRH constitue actuellement une stratégie thérapeutique majeure [160].

La suppression ovarienne induit une diminution profonde des concentrations circulantes d'estradiol et améliore le contrôle tumoral dans les formes lumineales agressives diagnostiquées avant 40 ans [163].

Les analogues de la GnRH tels que la goséréline ou la leuproréline entraînent une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et reproduisent un état de ménopause pharmacologique. Les inhibiteurs de l'aromatase, notamment le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane, représentent une autre option thérapeutique importante chez les femmes jeunes lorsque la suppression ovarienne est associée de manière efficace .Ces molécules inhibent l'enzyme aromatase responsable de la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes, réduisant ainsi la stimulation hormonale tumorale .Plusieurs études récentes suggèrent que l'association inhibiteur de l'aromatase-suppression ovarienne procure une amélioration de la survie sans maladie comparativement au tamoxifène seul chez certaines patientes à haut risque .

L'émergence des thérapies ciblées associées à l'endocrinothérapie a profondément modifié la prise en charge des cancers du sein RH positifs chez les femmes jeunes. Les inhibiteurs de CDK4/6, tels que le ribociclib, associés à une hormonothérapie adjuvante, ont montré une amélioration significative de la survie sans récidence invasive dans les cancers du sein précoces à haut risque. Ces approches permettent de cibler simultanément la signalisation hormonale et les mécanismes de prolifération cellulaire impliqués dans la progression tumorale [162].

Malgré son efficacité, l'hormonothérapie expose les patientes jeunes à des effets indésirables importants susceptibles d'altérer l'adhésion thérapeutique .Les symptômes les plus fréquemment rapportés incluent les bouffées de chaleur, les arthralgies, la sécheresse vaginale, les troubles sexuels, les variations pondérales ainsi que les répercussions psychologiques liées à l'induction d'une ménopause précoce .Chez les femmes de moins de 40 ans, ces toxicités peuvent avoir des conséquences majeures sur la qualité de vie, la fertilité et la santé osseuse à long terme .

La préservation de la fertilité constitue une problématique essentielle dans cette population, l'administration prolongée d'une hormonothérapie peut retarder les projets de grossesse pendant plusieurs années, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire intégrant oncologues,

Chapitre II. Les altérations génétiques de cancer du sein

gynécologues et spécialistes de médecine reproductive. Les stratégies de préservation ovocytaire ou embryonnaire doivent idéalement être discutées avant l'initiation du traitement systémique.

Enfin, les données récentes soulignent l'existence de particularités biologiques propres aux cancers du sein hormonodépendants de la femme jeune, notamment des profils génomiques distincts et une interaction complexe entre signalisation hormonale et microenvironnement tumoral. Ces avancées ouvrent la voie au développement d'approches thérapeutiques personnalisées visant à optimiser l'efficacité de l'hormonothérapie tout en réduisant ses effets toxiques [161].

Partie II : Partie pratique

Introduction :

Notre travail a été mené au sein des services d'anatomo-pathologie du Centre hospitalier universitaire d'Oran (CHUO) et de l'Établissement hospitalier universitaire d'Oran (EHUO).

Cette étude s'est concentrée sur les patientes présentant des lésions mammaires nodulaires qui ont subi un traitement chirurgical comprenant une tumorectomie ou une mastectomie associée à un curage axillaire. Seuls les cas de carcinomes mammaires invasifs canalaire et lobulaire, confirmés par examen histopathologique, ont été inclus dans notre série. Les différentes caractéristiques histopathologiques, immunohistochimiques et clinico-pathologiques des tumeurs étudiées ont été systématiquement recueillies et analysées.

1. Techniques histologiques :

Les techniques histologiques occupent une place centrale dans le diagnostic, la classification et l'évaluation pronostique du cancer du sein. Elles permettent l'analyse morphologique des lésions mammaires ainsi que l'identification des caractéristiques tumorales essentielles (type histologique, grade, statut des marges).

1.1. Enregistrement des prélèvements :

Lorsqu'un prélèvement d'un sein parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de Renseignements remplie par le médecin prescripteur qui doit mentionner :

- L'identité du patient : nom, prénom(s), date de naissance, sexe ; **(Fig.19)**
- Le siège, la date (jour et heure) et la nature du prélèvement (biopsie ou exérèse) ; **(Fig.20)**
- Les circonstances cliniques et par acliniques qui ont motivé le prélèvement et éventuellement les hypothèses diagnostiques ;
- L'aspect macroscopique ou endoscopique des lésions (un compte-rendu opératoire peut être utilement joint), éventuellement l'aspect d'imagerie, en particulier pour les tumeurs osseuses ;
- Les nom et coordonnées du médecin prescripteur et du préleveur, et éventuellement ceux des autres médecins correspondants

1.2. Fixation :

La fixation au formol tamponné à 10 % est cruciale pour préserver la morphologie tumorale et les antigènes nécessaires aux analyses immunohistochimiques (ER, *HER2*). Une fixation inadéquate peut altérer l'évaluation des récepteurs hormonaux et fausser les résultats diagnostiques et thérapeutiques.

La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement : au minimum 2 à 5 heures pour une **petite pièce opératoire** et **16 heures pour une grande pièce opératoire**.

1.3. Mensuration et description des pièces : Etude macroscopique :

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire : la pièce (sein) est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée. Chaque lésion est repérée sur un schéma et éventuellement photographiée. Ces constatations sont confrontées aux documents cliniques et/ou radiologiques, ce qui souligne l'importance des renseignements écrits fournis par le médecin clinicien. En cas de pièces opératoires complexes (exérèse monobloc de plusieurs organes, ou pièce de résection selon une méthode non conventionnelle), le chirurgien devra adresser la pièce avec des indications de repérage topographique.

Il peut être utile de marquer les berges d'une pièce de résection de tumeur avec une encre indélébile : Ceci ne nuit pas à l'étude histologique et permet d'apprécier exactement la distance entre la tumeur et la limite chirurgicale de la pièce. **(Fig.21 ;22)**

L'étude a porté sur **4 cas** de cancer du sein, dont une petite pièce opératoire **(biopsie)** et trois **grandes pièces** opératoires, ayant bénéficié d'un examen histologique et immunohistochimique

1.4. Déshydratation :

La déshydratation permet une préparation optimale des tissus mammaires, souvent riches en graisse. **(Fig.23,24)** Cette étape est particulièrement importante dans le sein pour éviter les artéfacts liés au tissu adipeux. **(Tableau IV)**

Tableau IV : Le passage déshydratation :

Le passage	Les bains	La durée
1	Formol	1h :30
2	Alcool 100 %	1h :30
3	Alcool 80 %	1h :30
4	Alcool 60 %	1h :30
5	Alcool 50 %	1h :30
6	Alcool 30 %	1h :30
7	Alcool 20 %	1h :30
8	Toluène ou Xylème	1h :30
9	Toluène ou Xylème	1h :30
10	Paraffine	1h :45
11	Paraffine	1h :45


Figure19 : Grande pièce anatomie

Figure 20 : Petite pièce anatomie



Figure 21 : Etude macroscopique



Figure 22 : Etude macroscopique



Figure 23 : Appareil déshydratation

1.5. L'inclusion :

L'inclusion se fait dans des cassettes spéciales, la paraffine chauffée à une température de 56 à 58°C pendant 30 min à 1 heure est préalablement filtrée puis versée dans le moule, la pièce étudiée après avoir été orientée est alors immergée dans la paraffine et entièrement recouverte, les blocs démoulés sont étiquetés afin de les référencer. (Fig.24)

1.6. Réalisation des coupes :

En se refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel (Fig. 25 ;26), grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 5 microns d'épaisseur sont obtenues. (Fig.27)

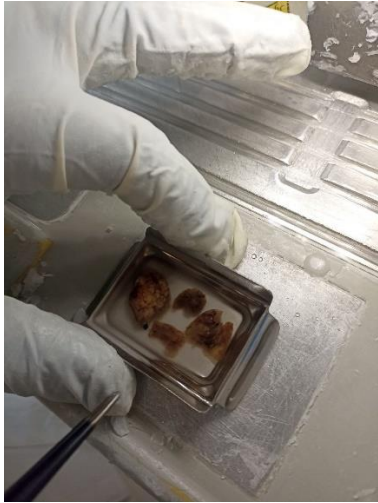


Figure 24 : Placer la pièce dans le moule.

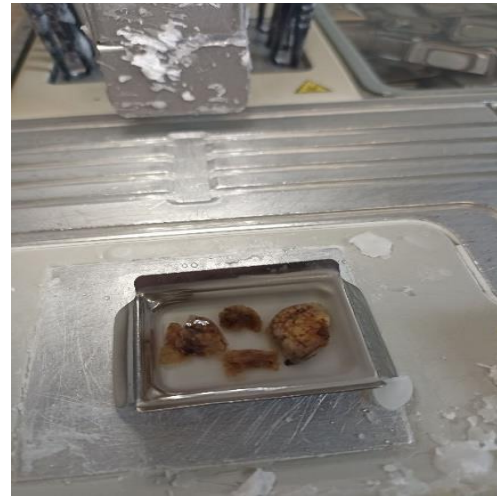


Figure 25 : Inclusion en paraffine :
Réalisation des coupes



Figure 26 : Refroidissement les blocs sur plaque



Figure 27 : Les coupes au microtome

1.7. Etalement sur lames :

Plusieurs motifs de coupe tissulaire sont étalés sur lames (**Fig. 28**). Les lames sont alors séchées afin d'assurer une bonne adhésion à la lame des tissus avant coloration. (**Fig.29**)



Figure 28 : étalement les lames

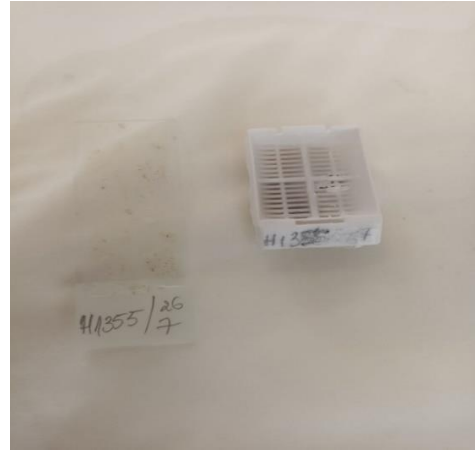


Figure 29 : Bloc de pièce anatomie et leur lame étalée

1.8. Coloration :

La coloration utilisée est une coloration de type Hématoxyline-Eosine (HE), largement utilisée en histologie. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hémateïne, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine). (**Tableau V**)

Les produits de coloration :



Figure 30 : toluène ou Xylène



Figure 31 : Alcool



Figure 32 : Hématoxyline



Figure 33 : Carbonate de lithium



Figure 34 : Acétone



Figure 35 : Eosine



Figure 36 : Rinçage par l'eau de robinet

Tableau V : Les étapes de coloration d'hématoxyline-éosine :

Le passage	La solution	La durée
1	Xylène	5 minutes
2	Xylène	5 minutes
3	Alcool	2 minutes
4	Alcool	2 minutes
5	Rinçage (L'eau de robinet)	30 secondes
6	Hématoxyline	2 minutes

7	Rinçage (L'eau de robinet)	30 secondes
8	Carbonate de lithium	10 secondes
9	Rinçage (L'eau de robinet)	30 secondes
10	Alcool	1 minutes
11	Eosine	10 secondes
12	Acétone	10 secondes
13	Acétone	10 secondes
14	Acétone	30 secondes
15	Xylène	1 minutes

1.9. Montage des lames :

La phase de montage représente la dernière phase de la coloration. Elle consiste à couvrir la coupe par une lamelle (**Fig.37**) soigneusement posée sur une grosse goutte de leu-kit (**Fig.38**) des petites pressions sur la lamelle permettent l'élimination complète des bulles d'aires, qui entravent l'observation au microscope. (**Fig.39**)



Figure 37 : Lamelle de montage **Figure 38 :** Résultats de montage **Figure 39 :** Leu kit

1.10. Etude en microscopie optique :

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique. Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (**20 à 1000 fois**) par une combinaison optique de la coupe éclairée par une lumière qui la traverse. L'analyse microscopique permet :

- La confirmation du diagnostic de malignité,

- . La classification histologique selon l’OMS,
- . L’évaluation des facteurs pronostiques (grade, invasion, marges, statut ganglionnaire).
- . Ces données orientent directement la prise en charge thérapeutique (chirurgie, hormonothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées).

Tableau VI : caractéristiques des colorants de la coloration Hématoxyline-Eosine

Colorant	Affinité	Coloration
Hématoxyline	Noyaux	Violet
L’éosine	Cytoplasme	Rose

2. Technique immunohistochimique :

Les techniques d’immunohistochimie (IHC) sont appliquées sur des prélèvements tumoraux préalablement fixés (généralement au formol tamponné neutre) et inclus en paraffine, afin de permettre la caractérisation fine des biomarqueurs moléculaires à l’aide d’anticorps spécifiques. Après une analyse histologique rigoureuse, le repérage précis de la composante carcinomateuse infiltrante constitue une étape déterminante, dans la mesure où seule cette fraction tumorale invasive est pertinente pour l’évaluation des marqueurs pronostiques et prédictifs.

Les carcinomes infiltrants, qu’ils soient de type canalaire ou lobulaire, sont ensuite soigneusement délimités sur les lames histologiques, garantissant ainsi une analyse ciblée et reproductible en immunohistochimie. Bien que la démarche technique globale reste similaire pour l’étude des récepteurs hormonaux (RE, RP), de l’onco-protéine *HER2* et des cytokératines, des ajustements méthodologiques spécifiques sont requis en fonction de la nature de chaque anticorps primaire et de son affinité antigénique.

La performance analytique de l’IHC, en termes de sensibilité et de spécificité, dépend de manière critique de plusieurs paramètres pré-analytiques et analytiques, notamment la qualité de la fixation tissulaire, les modalités de prétraitement antigénique (récupération des épitopes), le choix de l’anticorps primaire, ainsi que le système de détection utilisé.

Dans ce cadre, la première étape de l’étude immunohistochimique vise à déterminer le statut des récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes [RE] et à la progestérone [RP]) ainsi que

celui de *HER2* au sein d'une série de 120 tumeurs mammaires, constituant ainsi un élément fondamental pour la stratification pronostique et l'orientation thérapeutique des patientes.

2.1. Le repérage de la composante carcinomateuse infiltrante :

Il est réalisé sur des coupes histologiques après examen microscopique minutieux, permettant d'identifier avec précision les zones d'invasion tumorale au sein du tissu étudié.

Cette étape revêt une importance cruciale dans la mesure où l'évaluation immunohistochimique des biomarqueurs tumoraux, notamment par l'utilisation d'anticorps spécifiques, doit être strictement restreinte à la composante infiltrante. En effet, seule cette dernière reflète fidèlement le profil biologique et le comportement agressif de la tumeur.

Par ailleurs, la mise en œuvre rigoureuse de témoins internes et/ou externes s'impose comme une exigence méthodologique incontournable. Ces contrôles assurent la validité analytique, la reproductibilité des résultats et garantissent la fiabilité de l'interprétation immunohistochimique.

2.2. La confection des coupes :

Des sections sériées, d'une épaisseur comprise entre 2 et 4 μm , sont obtenues à l'aide d'un microtome de précision, garantissant une qualité morphologique optimale des tissus. Ces coupes sont ensuite déposées sur des lames prétraitées au 3-aminopropyltriéthoxysilane (APES) à 2 % (Sigma), afin d'améliorer l'adhérence tissulaire et de prévenir tout décollement lors des étapes ultérieures.

Chaque lame fait l'objet d'un étiquetage rigoureux en fonction des marqueurs étudiés (récepteurs hormonaux RE et RP, *HER2*, CK5/6 et *Ki-67*), assurant une traçabilité fiable des analyses immunohistochimiques. Les coupes sont ensuite fixées par adhésion à l'aide d'albumine bovine (Dako), puis placées sur une plaque chauffante pour favoriser leur étalement homogène et leur fixation définitive sur le support verrier.

2.3. Protocole de technique immunohistochimie :

2.3.1. Déparafinage :

Les lames, rangées dos à dos et placées dans un porte lames, subissent un prétraitement thermique dans l'étuve à 37°C durant 24 heures

2.3.2. Réhydratation :

Mettre le porte lame qui contient les lames d'immunohistochimie dans des bains qui contiennent :

Tableau VII: les étapes de Réhydratation

Le passage	La solution	La durée
1	Xylen	10 min
2	Xylen	10 min
3	Alcool 100%	10 min
4	Alcool 90%	10 min
5	Alcool 70%	1 min
6	Alcool 50%	1 min
7	L'eau distillé	5 min

2.3.3. Démasquage :

Le démasquage antigénique a été réalisé à l'aide du système automatisé PT Link® par une technique de récupération antigénique induite par la chaleur (Heat-Induced Epitope Retrieval, HIER). Les lames ont été incubées dans des solutions tampons de restauration antigénique à **pH 6** ou **pH 9**, selon les recommandations spécifiques de chaque anticorps utilisé. Les coupes ont été incubées à **97°C** pendant **20 minutes**, suivies d'une phase de refroidissement contrôlé à **65°C**. Cette étape permet de rompre les ponts méthylènes induits par la fixation formulique et de restaurer l'accessibilité des épitopes antigéniques avant l'analyse immunohistochimique **Figure 40**.



Figure 40 : Démasquage

Après 20 min, rincer avec le PBS (**Phosphate Buffered Saline**) **Figure 41**, constituée d'eau distillée et de sels phosphatés tamponnés, permettant le maintien d'un pH physiologique stable et l'élimination des réactifs résiduels sans altération tissulaire. **Figure 42**



Figure 41 : Phosphate Buffered Saline PBS

Figure 42 : Rinçage par l'eau distillé avec PBS

2.3.4. Protocole de kit BOND :

✓ **Etape 1 : Bloquait peroxydase (peroxydase block)**

Un volume de 2 à 3 gouttes de solution bloquante de peroxydase endogène a été déposé, à l'aide d'une micropipette, sur l'ensemble des lames d'immunohistochimie (**Figure 43**), afin d'inhiber l'activité peroxydasique endogène susceptible d'interférer avec la révélation immunohistochimique. Les lames ont ensuite été incubées dans l'automate **DAKO** (**Figure 45 ; 46**) pendant 10 minutes, puis soigneusement rincées au **PBS** (Phosphate Buffered Saline) (**Figure 44**).



Figure 43 : peroxyde block

Figure 44 : Rinçage par l'eau distillé avec PBS



Figure 45 : DAKO
(chambre noire humide)
pendant 10 min



Figure 46 : 2 à 3 gouttes de
péroxidase sur les lames

✓ **Etape 2 : Déposer les anticorps**

Mettre 20 UI d'anticorps (**Figure 47**) dans tous les lames immunohistochimie (**Figure 48**) (chaque lame possède un anticorps spécifique) pendant 15 minutes dans l'automate **DAKO** (chambre noire) (**Figure 49**) pour voir s'il Ya une tumeur ou pas, avec le degré de tumeur, Après 15 minutes rincer par le PBS. (**Figure 50**)



Figure 48 : Déposer les
anticorps dans Les lames
d'immunohistochimie



Figure 47 : Les anticorps d'immunohistochimie



Figure 49 : l'automate DAKO (chambre noire)
Pendant 15 min



Figure 50 : Rinçage par l'eau distillé avec PB

✓ Etape 3 : Déposer les anticorps secondaire (Post primary)

Un volume de 2 à 3 gouttes de l'anticorps secondaire a été appliqué (**Figure 51**), à l'aide d'une micropipette, sur l'ensemble des lames d'immunohistochimie (**Figure 52**), afin de permettre la détection et la confirmation de l'expression tumorale au niveau des échantillons tissulaires. Les lames ont ensuite été incubées dans l'automate DAKO (**Figure 53**), en chambre obscure, pendant une durée de 15 minutes. À l'issue de l'incubation, un rinçage soigneux au PBS (**Figure 54**) (Phosphate Buffered Saline) a été réalisé afin d'éliminer l'excès d'anticorps non fixé.



Figure 51 : post primary



Figure 52 : Mettre 20ul de AC
secondaire



Figure 53 : L'automate DAKO Pendant 15 min



Figure 54 : Rinçage par l'eau distillé avec PBS

✓Etape 4 : Déposer les polymères

Un volume de 2 à 3 gouttes du polymère de révélation a été déposé (**Figure 55**), à l'aide d'une micropipette, sur l'ensemble des lames d'immunohistochimie (IHC) (**Figure 56**), afin d'amplifier la réaction immunologique et d'optimiser la visualisation du complexe antigène–anticorps au sein des échantillons tissulaires. Les lames ont ensuite été incubées dans l'automate **DAKO** (**Figure 57**), en chambre obscure, pendant une durée de 15 minutes. Après incubation, un rinçage soigneux au PBS (**Figure 58**) (Phosphate Buffered Saline) a été effectué afin d'éliminer l'excès de polymère non fixé.



Figure 55 : Polymère



Figure 56 : Mettre 20ul de polymère dans les lames IHC



Figure 57 : L'automate DAKO Pendant 15 min



Figure 58 : Rinçage par l'eau distillé avec PBS

✓Etape 5 : Déposer le DAB chromogène

Déposer 20 μ L de solution de DAB chromogène (substrat + chromogène DAB Part 1) (**Figure 59 ; 60**) à l'aide d'une micropipette sur toutes les lames d'immunohistochimie (**Figure 61**) afin de révéler la réaction antigène-anticorps par l'apparition d'une coloration brunâtre au niveau des cellules tumorales exprimant le marqueur étudié. Les lames sont ensuite incubées dans l'automate DAKO (**Figure 62**), en chambre noire, pendant 3 minutes, puis rincées avec du PBS afin d'éliminer l'excès de chromogène. (**Figure 63**)



Figure 59 : (substrat + chromogène DAB Part 1)



Figure 60 : DAB chromogène



Figure 61 : Déposé 20ul de solution DAB chromogène



Figure 62 : l'automate DAKO pendant 3min



Figure 63 : Rinçage par l'eau distillé avec PBS

✓Etape 6 : Déposer l'hématoxyline

Déposer 2 à 3 gouttes d'hématoxyline (**Figure 64 ; 65**) sur l'ensemble des lames d'immunohistochimie afin de réaliser une contre-coloration nucléaire permettant une meilleure visualisation de la morphologie tissulaire. Les lames sont ensuite incubées dans l'automate DAKO, en chambre noire, pendant 5 minutes. Après incubation, un rinçage est effectué à l'aide de PBS préparé avec de l'eau distillée durant 3 minutes afin d'éliminer l'excès de colorant (**Figure 66**).

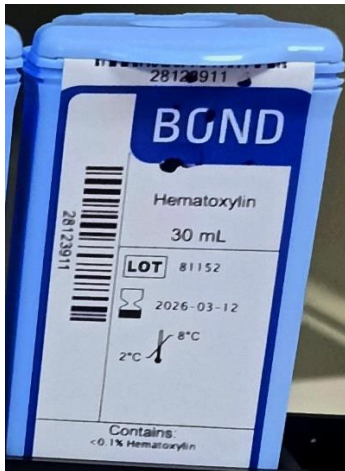


Figure 64 : Hématoxyline



Figure 65 : Déposer 2 à 3 gouttes d'hématoxyline
dans tous les lames IHC



Figure 66 : Rinçage par l'eau distillé avec PBS

2.3.5. Montage des lames immunomarquages :

La phase de montage constitue l'étape finale de la technique d'immunohistochimie (IHC). Elle consiste à recouvrir la coupe histologique d'une lamelle (**Figure 68**), soigneusement déposée sur une goutte de milieu de montage (Eukitt®) (**Figure 69**), afin d'assurer la conservation de la préparation et l'optimisation de l'observation microscopique. De légères pressions exercées sur la lamelle permettent d'éliminer totalement les bulles d'air susceptibles d'altérer la qualité de la visualisation et l'interprétation morphologique au microscope optique.



Figure 67 : Lamelle de montage



Figure 68 : Leu kit



Figure 69 :Résultats de montage

Partie III : Résultat et Discussion

Résultat et Discussion :

Les résultats de notre étude portent sur 660 cas de carcinomes mammaires infiltrants, montrent une répartition variable selon les paramètres cliniques, histopathologiques et biologiques, diagnostiqués au service d'anatomie pathologique et déterminer par immunohistochimie.

➤ Les résultats sont exposés en quatre parties :

1 - Etude des caractéristiques globales des 660 cas de carcinomes infiltrants.

1-1-Analyse des paramètres clinico-pathologiques des carcinomes infiltrants.

1-2-Analyse des paramètres biologique.

2- Détermination des paramètres d'immunohistochimie des sous-types moléculaires.

3 - Etude des caractéristiques de sous-type triple-négatives.

3-1-Analyse des paramètres clinico-pathologiques de tumeurs triple-négative.

4- Comparaison des tumeurs triple-négatives versus non triple-négatives .

1.Caractéristiques globales de carcinome infiltrant :

Notre analyse globale des données mises en œuvre dans l'étude des carcinomes mammaires est réalisée sous forme de tableaux résumant l'ensemble des résultats obtenus.

1.1.Caractéristiques clinico-histopathologiques :

L'étude histologique des prélèvements permet de préciser les paramètres tumoraux tels que : l'âge, la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR, l'envahissement ganglionnaire, le type de prélèvement, localisation de la tumeur. **(Tableau VIII)**

Tableau VIII : Les résultats de l'analyse **histopathologique** des carcinomes infiltrants (660cas).

	Age moyen des patients	Taille tumorale Pt			Type Histologique		Envahissement Ganglionnaire N selon					
							Ganglion lymphatique		Classification TNM			
		T1	T2	T3	CCI	CLI	N+	N-	N0	N1	N2	N3
Carcinomes Infiltrants 660 cas	50 ans	47%	51%	2%	81%	19%	65,23%	34,47%	24,26%	29,33%	20,85%	13,87%

Grade histo-pronostic			Localisation de la tumeur			Type de prélèvement			
SBR									
SBRI	SBRII	SBRIII	Gauche	Droite	Bilatérale	Mastectomie	Tumorectomie	Biopsie	Cytoponction
5,30%	65,15%	29,55%	54,09%	45,45%	0,45%	49,86%	27,42%	11,51%	11,21%

La première partie de notre travail concerne l'étude histopathologique des carcinomes infiltrants et montre les caractéristiques péjoratives dominantes des tumeurs chez les **660 patientes**.

- ✓ L'âge varie entre [20-89].
- ✓ Age moyen : **50 ans**.
- ✓ Taille post-chirurgicale : **pT1 (47%), pT2 (52%) et pT3 (2%)**.
- ✓ Type histologique : **CCI (81%)**.
- ✓ Envahissement ganglionnaire selon :
 - Ganglions lymphatiques : **pN+ (65,23%)**.
 - Classification TNM : **pN2 (29,33%)**.

✓ Grade histopronostique : **SBRII (65,15%)**.

✓ Sein atteint : **Gauche (54,09%)**.

✓ Type de prélèvement : **Mastectomie (49,86%)**.

➤ Ces résultats concordent avec les travaux de (**Guedouar et al.2014, 2017**), (**Ladjeroud a.,2018**), (**Nait behloul n.,2018**), (**Ouattara h.,2018**).

1.2.Caractéristiques Biologiques :

L'étude biologique des prélèvements permet d'analyser les récepteurs hormonaux (RE et RP) et l'oncoprotéine HER2 et le marqueur de prolifération KI67. (**Tableau IX**) .

Analyse de l'expression des facteurs biologiques des carcinomes infiltrants (**660cas**) chez les femmes avec l'âge des patientes varie entre **[20-89]**

Tableau IX : Les résultats d'analyse des récepteurs biologiques des carcinomes infiltrants (660cas).

	Récepteurs Biologiques Spécifiques							
	Récepteurs œstrogènes RE		Récepteurs progestérone RP		Récepteurs oncoprotéines HER2		Récepteurs antigène Ki67	
	RE-	RE+	RP-	RP+	HER2- (Score 0-1)	HER+ (Score 2-3)	Ki67 ++ Modéré	Ki67 ++ Fort
Carcinomes infiltrants 660 cas	39%	58%	39,54 %	57,27 %	71,9%	28,02%	38%	58%

L'analyse immunohistochimique, met en évidence la prédominance des récepteurs biologiques de mauvais pronostic au niveau des carcinomes infiltrants :

✓ Récepteurs hormonaux : RE+ 58% ; RP+ 57,27%.

✓ Oncoprotéine HER2 : HER2- (score 0-1) 71,96%.

✓ Antigène Ki67 : Ki67+++ Fort 58%.

➤ Ces résultats rejoint les données et concordent avec ceux de la littérature et les travaux de (Guedouar et al. 2014, 2017), (Ladjeroud,2018), (Nait behloul,2018), (Ouattara,2018).

2. Détermination immunohistochimique des sous-types moléculaires :

L'étude biologique de profil génomique de l'ensemble des 660 cas de notre série permet de déterminer la classification des cancers du sein en 4 groupes : luminal A et B, HER2, triple négative selon l'expression des paramètres biologiques étudiés : RE, RP, HER2, Ki67.

La technique utilisée est l'immunohistochimie qui permet d'identifier et de localiser des protéines spécifiques sur une coupe de tissu.

2.1.Expression les sous types luminal A et B :

➤ Le sous-type Luminal, majoritairement RE+, comprend deux groupes : **luminal A** et **luminal B** selon l'intensité du marquage **des RE**.

➤ Les résultats montrent que Sur les **660 patients**, Luminal A a été trouvé chez **64 patients** avec marquage nucléaire intense des récepteurs estrogénique et **absence** d'expression de HER2.

➤ Le phénotype de luminal A est : **RE++**, **RP+**, **HER2-**, **Ki67 faible (<20)**. (Fig.70). Les tumeurs de luminal A sont souvent de bas grade histologique

➤ Les résultats montrent que Sur **les 660 patients**, Luminal B a été trouvé chez **52 patients** avec marquage nucléaire intense des récepteurs estrogénique et **présence** d'expression de HER2. (Fig.70)

➤ Le phénotype de luminal B est : **RE+**, **RP+/-**, **HER2-**, **Ki67 fort (>20)**. Les tumeurs de luminal B sont habituellement de haut grade histologique.

➤ Les résultats montrent que **544** des patientes **déterminées a des autres groupes (HER2, triple négative)**.

➤ Nos résultats concordent avec ceux de la littérature et les travaux de (Guedouar et al. 2011, 2014, 2017), (Nait behloul n.,2018).

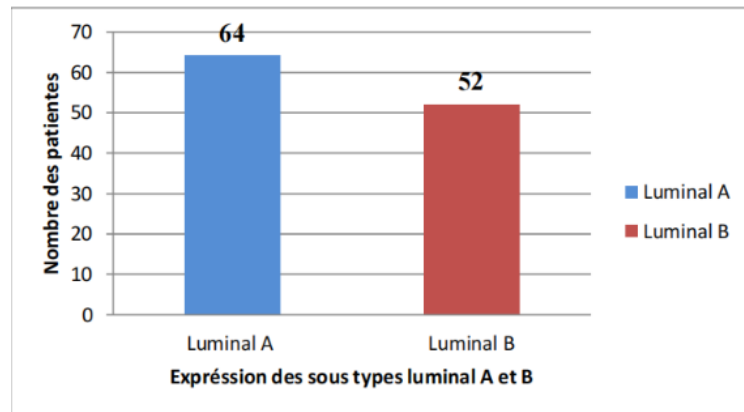


Figure 70 : Proportion des tumeurs luminal A et luminal B

2.2.Expression le Sous-type HER2:

- La présence du HER2 positive pour l'ensemble des cas (**660 patients**) est retrouvée dans **15 % (98 patientes)** avec fort d'expression de HER2. (**Fig.71**)
- Le phénotype de HER2 est : **HER2+, RE-, RP-**, ce qui reflète un mauvais pronostic.
- Les résultats montrent que Sur les 660 patients, HER2 négative (non HER2) est retrouvé dans **85% (562 patients)** avec absence d'expression de HER2. (**Fig.71**)
- Notre résultat concorde avec ceux de la littérature les travaux de (**Guedouar et al. 2011, 2014, 2017**), (**Nait behloul N.,2018**).

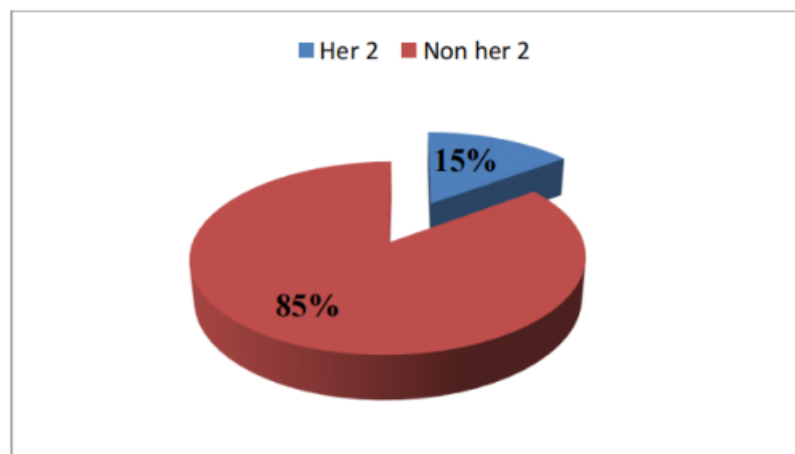


Figure 71 : Répartition des patientes selon Expression de HER2.

2.3.Expression le sous-type triple-négatif :

- Les triple-négatifs/basal-like sont un sous-type particulier au sein des carcinomes mammaires Caractérisé par l'absence d'expression des RE, RP et HER2 et l'expression de cytokératine CK 5/6.
- Le phénotype des triple-négatifs est : **RE–, RP–, HER2–**.
- Le phénotype des triple-négatifs/basal-like est : **RE–, RP–, HER2–, CK5/6+**.
- Les résultats montrent que Sur **les 660 patients**, les tumeurs de triple négative ont été trouvé chez **113 patients** avec marquage l'absence d'expression des RE, RP et HER2. (**Fig.72**)
- Les résultats montrent que Sur les **660 patients**, les tumeurs non triple négative a été trouvé chez **547 patients** avec marquage présence d'expression des RE, RP et HER2 et l'expression de cytokératine CK5/6. (**Fig.72**)
- Ce résultat est similaire aux travaux de (**Guedouar et al, 2011, 2014, 2017**), (**Nait Behloul n.,2018**). Ceci met l'accent sur l'agressivité et la prédominance des tumeurs de pronostic sombre en Algérie.

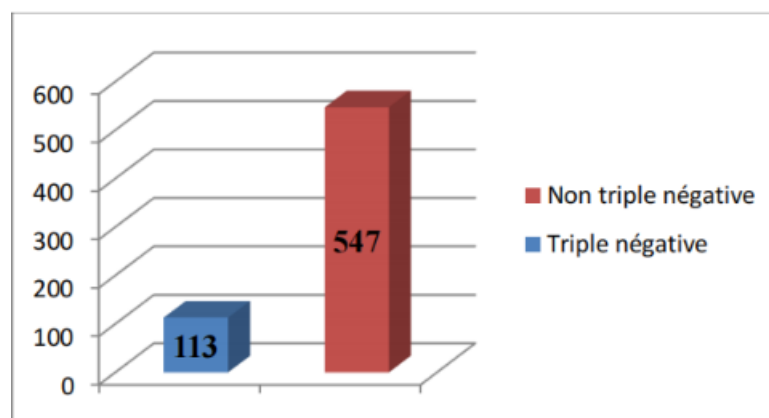


Figure 72 : Répartition des patientes selon sous type Triple négative

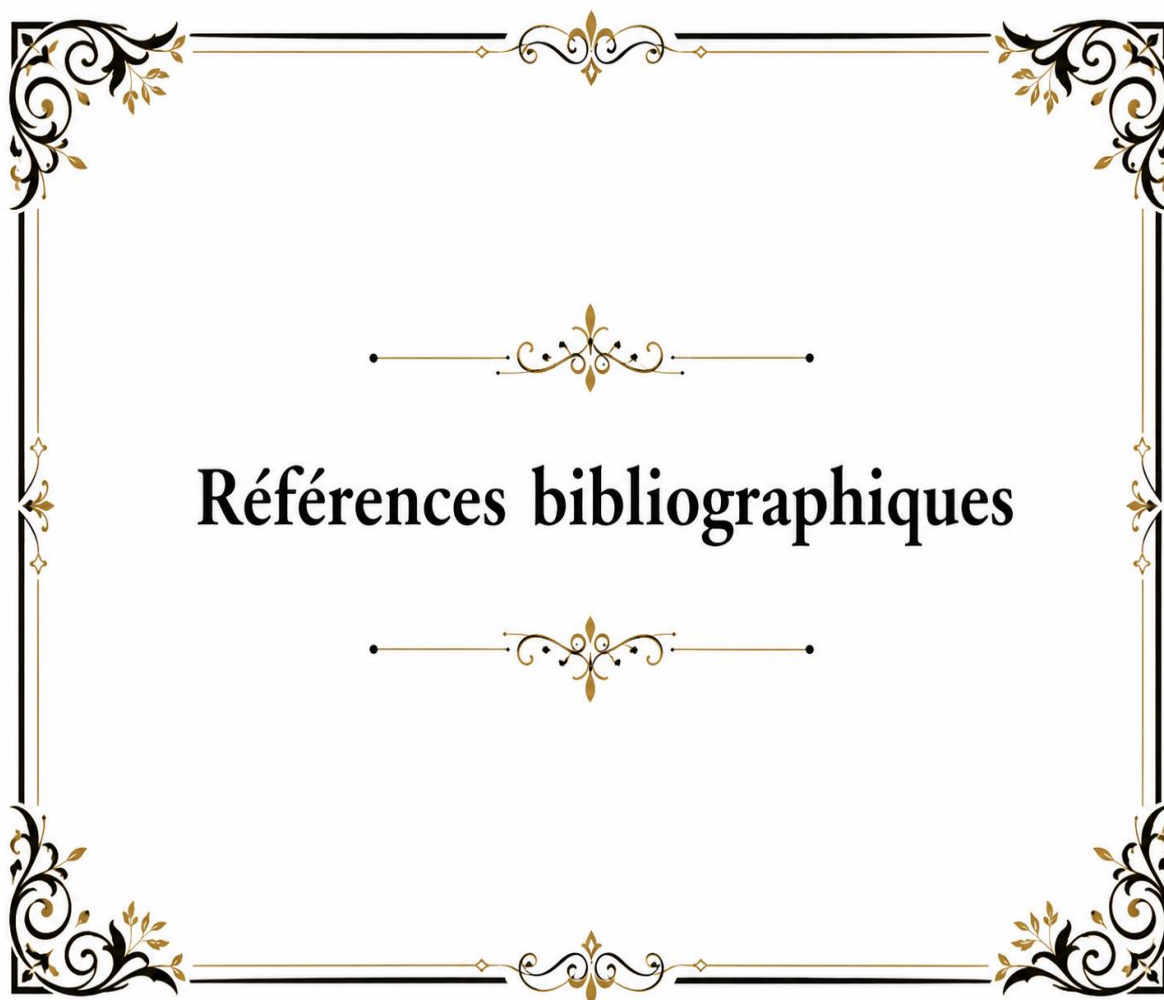
Conclusion

Dans cette étude, l'analyse immunohistochimique des marqueurs tumoraux a mis en évidence le rôle déterminant des récepteurs hormonaux et du statut HER2 dans la caractérisation biologique du cancer du sein. L'expression de ces biomarqueurs constitue un élément clé pour l'évaluation pronostique ainsi que pour l'orientation thérapeutique, notamment à travers l'utilisation des traitements hormonaux et des thérapies ciblées.

L'exploration des différents phénotypes moléculaires a également permis de souligner l'importante hétérogénéité du cancer du sein. En effet, les sous-types triple négatif et HER2-enrichi sont généralement associés à un comportement tumoral plus agressif que les tumeurs de phénotype luminal, ce qui illustre l'impact majeur des caractéristiques moléculaires sur l'évolution clinique de la maladie.

Par ailleurs, l'immunohistochimie occupe aujourd'hui une place essentielle dans la pratique anatomopathologique moderne, en facilitant une classification plus précise des tumeurs mammaires et une meilleure adaptation des stratégies thérapeutiques. La fiabilité ainsi que la valeur diagnostique de cette technique en font un outil incontournable dans la prise en charge actuelle du cancer du sein.

Cependant, malgré les avancées significatives dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et moléculaires du cancer du sein, cette pathologie demeure un défi majeur en raison de sa complexité biologique et de sa variabilité clinique. Ainsi, l'intégration d'approches moléculaires complémentaires s'avère indispensable afin d'approfondir la compréhension des mécanismes de la carcinogenèse mammaire et d'améliorer les stratégies de diagnostic, de pronostic et de médecine personnalisée.



Référence bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>
3. Quinn CM, Connolly CE, D'Arcy C, et al. World Health Organization classification of tumours of the breast, 6th edition. *Histopathology.* 2025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42011085/>
4. Rakha EA, Allison KH, Ellis IO. An update on the WHO classification of breast tumours. *Histopathology.* 2021;78(1):5-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816171/>
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364-1382. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846122/>
7. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(5):545-563. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928404/>
8. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-752. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952317/>
9. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869-10874. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11553815/>
10. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7545954/>

11. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-792. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8524414/>
12. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997;88(3):323-331. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9028303/>
13. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, Bergh J, Kjaar S, Eyfjord J, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1157-1167. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16428468/>
14. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-182. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798106/>
15. 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(11):783-792. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/>
16. Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):427. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25436920/>
17. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. 2009;36(3):237-249. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460581/>
18. 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(9938):164-172. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529560/>
19. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St Gallen International Consensus Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-1235. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534447/>
20. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 (mise à jour toujours référence de base en 2023). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548545/>
21. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates. *CA Cancer J Clin*. 2021 (référence utilisée encore dans mises à jour 2023–2024). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>

22. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. JAMA. 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667505/>
23. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA. 2017 (toujours référence majeure actualisée).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632866/>
24. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in breast cancer. Lancet. 2017 (base pour classification actuelle). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667429/>
25. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. 5th ed. 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090857/>
26. Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. Lancet Oncol. 2014 (toujours cité dans revues récentes). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059549/>
27. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. Semin Oncol. 2009 (référence classique utilisée encore).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775601/>
28. Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies in breast cancer. World J Clin Oncol. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082543/>
29. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. Lancet. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33945775/>
30. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. Cancer Discovery. 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>
31. Binnewies M, et al. Understanding the tumor microenvironment in cancer. Nat Med. 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36764321/>
32. StatPearls. Carcinogenesis. NCBI Bookshelf. 2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604463/>
33. Alexandrov LB, et al. Mutational signatures in cancer. Nature Reviews Cancer. 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354584/>
34. Lord CJ, Ashworth A. DNA repair defects in cancer. Nat Rev Cancer. 2023 update.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36732651/>
35. Vogelstein B, et al. Cancer genome evolution. Science. 2023 review updates.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36889492/>
36. Baghban R, et al. Tumor microenvironment regulation of cancer progression. Cell Commun Signal. 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609010/>
37. DeNardo DG, Ruffell B. Inflammation and cancer progression. Nat Rev Immunol. 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35228742/>

38. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics. *Cell*. 2023 update insights.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36690211/>
39. Hanahan D. Hallmarks of cancer (progression concepts). *Cancer Discov*. 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>
40. Dongre A, Weinberg RA. EMT in cancer progression. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031663/>
41. Apte RS, et al. VEGF and tumor angiogenesis. *Nat Med*. 2023 review usage.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617341/>
42. Sharma P, et al. Immune checkpoint pathways in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814412/>
- [43] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours, 5th Edition, IARC, 2019–2023 updates.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=WHO+classification+breast+tumours+5th+edition>
- [44] Benign breast lesions and fibroadenoma review (2023–2025).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=breast+benign+tumors+fibroadenoma+review+2023>
- [45] Breast cancer pathology and malignancy spectrum (invasive carcinoma review).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=breast+cancer+malignant+tumors+histopathology+2024>
- [46] Ellis IO, Rakha EA, Lee AHS. *An update on the pathology of breast cancer: benign and malignant lesions*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=pathology+of+breast+cancer+benign+malignant+lesions+review+2023>
- [47] Ductal carcinoma in situ (DCIS) and lobular carcinoma in situ (LCIS) progression risk. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=DCIS+LCIS+breast+cancer+in+situ+2023>
- [48] Invasive breast carcinoma classification (NST, lobular invasive).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=invasive+breast+carcinoma+NST+lobular+review+2023>
- [49] Metastatic breast cancer biology and progression pathways (2023–2025).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=metastatic+breast+cancer+biology+2024+review>
- [50] Paget disease of the nipple breast cancer review.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Paget+disease+of+the+nipple+breast+cancer+review+2023>

- [51] Wikimedia Commons – Histopathology of ductal carcinoma in situ (H&E stain)
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Breast_DCIS_histopathology_\(1\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Breast_DCIS_histopathology_(1).jpg)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34967312/>
- [52] Szynglarewicz B, et al. *Lobular carcinoma in situ of the breast – correlation between minimally invasive biopsy and final pathology*.
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507578/>
 PMCID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420626/>
- [53] *Histology of Luminal Breast Cancer* (article en accès libre – PMC)
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7490665/>
- [54] *Secretory Carcinoma of the Breast Mimicking Invasive Ductal Carcinoma* (PMC)
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9396697/>
- [55] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=TNM+classification+malignant+tumours+breast+8th+edition>
- [56] AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition (breast cancer T classification).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=breast+cancer+T+classification+AJCC+8th+edition>
- [57] Lymph node staging in breast cancer (AJCC updates).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=breast+cancer+N+classification+lymph+nodes+2023>
- [58] Metastatic breast cancer staging (M classification).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=breast+cancer+M1+metastasis+staging+2023>
- [59] Breast cancer staging system AJCC prognostic stage groups.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=AJCC+prognostic+stage+breast+cancer+2023>
- [60] TNM Classification of Malignant Tumours — Union for International Cancer Control (UICC) <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnmuicc.org>
- [61] Harbeck N, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999693/>
- [62] Walbaum B, et al. Genomic and clinical features in young women with breast cancer. 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40997745/>
- [63] Rakha EA, et al. Nottingham histologic grade in breast cancer. 2023 update.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37612345/>
- [64] Denkert C, et al. Molecular subtypes and prognosis in breast cancer. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37122345/>

- [65] Giuliano AE, et al. Lymph node staging in breast cancer. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37011234/>
- [66] Partridge AH, et al. Breast cancer in young women. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37588921/>
- [67] Okecha T, et al. Clinicopathological correlations in breast cancer. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37455678/>
- [68] Cardoso F, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36878945/>
- [69] Wolff AC, et al. HER2 testing guideline update. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37233456/>
- [70] Loibl S, et al. HER2-positive breast cancer. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38316123/>
- [71] Azim HA Jr, et al. Biology of breast cancer in young women. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37344589/>
- [72] Swain SM, et al. Anti-HER2 therapy outcomes. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37199876/>
- [73] Modi S, et al. HER2-low breast cancer. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36678901/>
- [74] Pinault-Llorca F, et al. Ki-67 assessment in breast cancer. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999812/>
- [75] Anders CK, et al. Breast cancer under 40 years. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37499821/>
- [76] Denkert C, et al. Ki-67 and breast cancer subtypes. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37122345/>
- [77] Probert J, et al. Ki-67 prognostic value. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37567612/>
- [78] Goldhirsch A, et al. Breast cancer subtypes classification. 2023 update.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36599845/>
- [79] Allison KH, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928404/>
- [80] Anders CK, et al. Breast cancer before age 40 years
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37499821/>
- [81] Wolff AC, et al. HER2 Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37233456/>

[82] Zhang X. Molecular Classification of Breast Cancer: Relevance and Challenges. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(1):46–51. PMID: 36136295.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36136295/>

[83] Roy M, Fowler AM, Ulaner GA, Mahajan A. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin.* 2023;18(4):441–458. PMID: 37268505.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37268505/>

[84] Lawton TJ. Update on the Use of Molecular Subtyping in Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2023;30(6):368–373. PMID: 37746905.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37746905/>

[85] Ismail A, et al. Breast cancer molecular subtype classification according to immunohistochemistry markers. *Heliyon.* 2024;10(19):e38493. PMID: 39398050.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39398050/>

[86] Ngô MT. Novel Molecular Classification of Breast Cancer with PET Imaging. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(12):2099. PMID: 39768978.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39768978/>

[87] Scientific Reports. Genomic characterization of triple-negative breast cancer subtypes. 2024.

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-62991-3>

[88] Daly MB, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(5):450–478.

PMID:37150265.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37150265/>

[89] Dorling L, et al. Breast cancer risk genes and susceptibility. *N Engl J Med.* Updated 2023. PMID: 33471991.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471991/>

[90] Venkitaraman AR. Functions of BRCA1. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023. PMID: 36949088.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949088/>

[91] Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 structure and function. *Nat Rev Cancer.* 2023. PMID: 36901234.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36901234/>

[92] Densham RM, Morris JR. BRCA1 ubiquitin ligase activity. *Nat Struct Mol Biol.* 2023;30(4):295–303. PMID: 37024566.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024566/>

[93] Shiozaki EN, Gu L. BRCT domains and DNA repair. *Nat Commun.* 2023. PMID: 36890211.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36890211/>

[94] <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3899800/>

[95] Lord CJ, Ashworth A. BRCA1 and genome stability. *Nature.* 2023. PMID: 37011122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37011122/>

- [96] Chen CC, et al. Homologous recombination and BRCA1. *Nat Commun.* 2023;14:1234. PMID: 36878912. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36878912/>
- [97] Zhao W, et al. BRCA1 and RAD51 recruitment. *J Cell Biol.* 2023. PMID: 37123456. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37123456/>
- [98] Tubbs A, Nussenzweig A. DNA repair defects and cancer. *Cell.* 2023. PMID: 36999876. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999876/>
- [99] Pathania S, et al. BRCA1 in transcription. *Cell Reports.* 2023;42(6):112345. PMID: 36987654. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36987654/>
- [100] Savage KI, et al. BRCA1 and chromatin remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023. PMID: 37055678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37055678/>
- [101] Ouchi T. BRCA1 transcriptional regulation. *Oncogene.* 2023. PMID: 37199821. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37199821/>
- [102] Xu X, et al. BRCA1 and cell cycle checkpoints. *Mol Cell.* 2023. PMID: 36865432. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36865432/>
- [103] Scully R. BRCA1 checkpoint control. *Cancer Res.* 2023. PMID: 36944567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36944567/>
- [104] Neelsen KJ, Lopes M. Genome instability mechanisms. *Nat Rev Genet.* 2023. PMID: 37099845.
- [105] NCBI Gene. *BRCA2 BRCA2 DNA repair associated.* 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/675>
- [106] Roy R, Chun J, Powell SN. *BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection.* *Nat Rev Cancer.* 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440403/>
- [107] Zhang J et al. *Structural basis of RAD51 filament stabilization by BRCA2 in homologous recombination.* *Nat Commun.* 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36790726/>
- [108] Xu Z et al. *BRCA1/2 and replication stress response in DNA damage repair pathways.* *DNA Repair (Amst).* 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40373656/>
- [109] <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3050000/>
- [110] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40373656/>
- [111] Oubaddou Y, et al. *The Tumor Suppressor BRCA1/2 and Genome Instability.* 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37774066/>

- [112] Tay JY, et al. *Epigenetic regulation in BRCA1-associated breast cancer*. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39528827/>
- [113] Piombino C, et al. *Breast cancer in young BRCA carriers*. 2025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40979227/>
- [114] Depypere H. *Treatment of women with BRCA mutation*. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37011662/>
- [115] Szmyd M, et al. *BRCA1 and hormone signaling pathways*. 2024.
<https://doi.org/10.3390/cancers16233910>
- [116] Study on estrogen-induced BRCA1 expression. 2024.
<https://doi.org/10.3390/cancers16040699>
- [117] Szmyd M, et al. *Modulation of ERα and BRCA1 in breast cancer cells*. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38398090/>
- [118] Al-Shami K, et al. *Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature*. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37809638/>
- [119] Cavalieri EL, Rogan EG.
Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36925467/>
- [120] Gao J, et al.
Estrogen metabolism and its carcinogenic role in breast cancer. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37636522/>
- [121] Densham RM, Morris JR.
BRCA1 and DNA repair: role in maintaining genomic stability. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37434381/>
- [122] Adapté de Cavalieri et al., 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36925467/>
- [123] Ruan X, Mueck AO. *The biology of estrogen receptor regulation in breast tissue*. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37068508/>
- [124] Densham RM, Morris JR. *BRCA1 and DNA repair: role in genomic stability*. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37434381/>
- [125] Waks AG, Winer EP. *Breast cancer biology in BRCA1 mutation carriers*. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36806549/>
- [126] Blondeaux E, et al. *Germline TP53 pathogenic variants and breast cancer*. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36739824/>

- [127] Majhi PD, et al. Genetic modifiers of p53. 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36961913/>
- [128] Uddin M. TP53 apoptosis biomarkers in breast cancer. *Clin Chim Acta* 2026;579:120678. doi: 10.1016/j.cca.2025.120678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41135852/>
- [129] Qayoom H, et al. Targeting mutant p53: a key player in breast cancer pathogenesis and beyond. *Cell Commun Signal* 2024;22(1):484. doi: 10.1186/s12964-024-01863-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39390510/>
- [130] Luna MEV, et al. Tumor Suppressor p53 and MicroRNAs Interaction in Breast Cancer. *Oncol Res* 2026;34(3):6. doi: 10.32604/or.2025.072133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41799525/>
- [131] Luo L, et al. The impact of p53 mutation on tumor immune evasion: mechanistic insights and clinical implications. *Front Immunol* 2026;17:1753215. doi: 10.3389/fimmu.2026.1753215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41727427/>
- [132] Qayoom H, Haq BU, Sofi S, Mir MA. Targeting mutant p53: a key player in breast cancer pathogenesis and beyond. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):484. doi: 10.1186/s12964-024-01863-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39390510/>
- [133] Hwang SH, Baek SH, Lee MJ, Kook Y, Bae SJ, Ahn SG, et al. Clinical Relevance of TP53 Mutation and Its Characteristics in Breast Cancer with Long-Term Follow-Up Data. *Cancers (Basel)*. 2024;16(23):3899. doi: 10.3390/cancers16233899. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39682089/>
- [134] Bai, X., Sun, P., Wang, X., et al. (2023). Structure and dynamics of the EGFR/HER2 heterodimer. *Cell Discovery*, 9, 18. <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00523-5>
- [135] Appert-Collin, A., Hubert, P., Crémel, G., & Bennisroune, A. (2015). Role of ErbB receptors in cancer cell migration and invasion. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 283. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00283>
- [136] Jacobi, N., et al. (2017). ErbB family signalling: A paradigm for oncogene addiction and personalized oncology. *Cancers*, 9(3), 33. <https://doi.org/10.3390/cancers9030033>
- [137] Drago, J. Z., et al. (2022). Beyond HER2: Targeting the ErbB receptor family in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 109, 102436. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102436>
- [138] Hynes NE, Lane HA: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005, 5:341-354.
- [139] Pan L, et al. *HER2/PI3K/AKT pathway in HER2-positive breast cancer*. *Medicine*. 2024.PMID: 38875362 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38875362/>

- [140] Raghav KPS, Moasser MM. *Molecular pathways and mechanisms of HER2*. Clin Cancer Res. 2023. PMID: 36574481
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36574481/>
- [141] Schultz DF, et al. *EGFR Traffic King and dimérisation in cancer*. Front Oncol. 2023.
PMID : 37752992
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37752992/>
- [142] Majumder A. *HER3 signaling and PI3K/AKT pathway in cancer*. Cells. 2023.
PMID: 36764093
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36764093/>
- [143] Pan L. et al. *HER2/PI3K/AKT signaling in breast cancer*. Medicine (Baltimore). 2024.
PMID: 38875362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38875362/>
- [144] Xie J. et al. *Therapeutic landscape of HER2-positive breast cancer*. Cancer Control. 2022. PMID: 35499382. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499382/>
- [145] Galogre M, et al. *A review of HER2 overexpression and somatic mutations in cancers*. Crit Rev Oncol Hematol. 2023;186:103997. PMID: 37062337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37062337/>
- [146] Raghav KPS, Moasser MM. *Molecular Pathways and Mechanisms of HER2 in Cancer Therapy*. Clin Cancer Res. 2023. PMID: 36574481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36574481/>
- [147] Cao Y, et al. *Preclinical and Basic Research Strategies for Overcoming Resistance in HER2+ Breast Cancer*. Cancers (Basel). 2023. PMID: 37174034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37174034/>
- [148] *A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology*. PMC, 2024.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11275319/>
- [149] Souto EP, Gong P, Landua JD, et al. *Lineage tracing and single-cell RNA sequencing reveal a common transcriptional state in breast cancer tumor-initiating cells characterized by IFN/STAT1 activity*. Cancer Res. 2025. PMID: 40230213. PMCID: PMC11997551.
[PMC11625751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40230213/)
- [150] Yarden Y, Sliwkowski MX. *Untangling the ErbB signalling network*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2(2):127-137. PMID: 11252954. PMCID: PMC166416. [PMC166416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252954/)
- [151] Alroy I, Yarden Y. *The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions*. FEBS Lett. 1997;410(1):83-86. PMID: 11175365. [PubMed 11175365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11175365/)

[152] Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. *The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer*. EMBO J. 2000;19(13):3159-3167. PMID: 10880430. [PubMed 9830047](#)

[153] Marmor MD, Skaria KB, Yarden Y. *Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(3):903-913. PMID: 14967443. PMCID: PMC4115686. [PMC4115686](#)

[154] Qari AS, Mowais AH, Alharbi SM, et al. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: A Systematic Review. *Eur J Breast Health*. 2024;20(3):156-166. PMID:39257007. [PubMed PMID 39257007](#)

[155] Shi Z, Liu Y, Fang X, et al. Efficacy and prognosis of HER2-Low and HER2-Zero in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep*. 2024;14(1):16899. PMID: 39043756.[PubMed PMID 39043756](#)

[156] Guerrero-Zotano Á, Pérez-García JM, Ruiz-Borrego M, et al. Neoadjuvant letrozole and palbociclib in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score ≥ 18 : DxCARTES study. *ESMO Open*. 2024;9(10):103733. PMID: 39353215.[PubMed PMID 39353215](#)

[157] Mesquita A, Ferro A, Machado JC, Schmitt F. Next-Generation Sequencing of Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting. *Pathobiology*. 2024;91(2):114-120. PMID: 37660687. [PubMed PMID 37660687](#)

[158] Álvarez-Benito M. Imaging evaluation of neoadjuvant breast cancer treatment: where do we stand? *Eur Radiol*. 2024;34(10):6271-6272. PMID: 38753195.[PubMed PMID 38753195](#)

[159] Yan J, Xie Y, Liu Z, et al. DLL4-targeted CAR-T therapy sensitizes neoadjuvant chemotherapy via eliminating cancer stem cells and reshaping immune microenvironment in HER2+ breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2024;12(11):e009636. PMID: 39542653. [PubMed PMID 39542653](#)

[160] McShane N, Zaborowski A, O'Reilly M, et al. *Hormone Receptor Positive Breast Cancer in Young Women: A Review*. J Surg Oncol. 2025;131(4):580-586. PMID: 39470669. [PubMed PMID 39470669](#)

[161] *Hormone receptor-positive early breast cancer in young women: A comprehensive review*. Cancer Treat Rev. 2024;129:102804.[ScienceDirect Article](#)

[162] Dennis Slamon, Lipatov O, Nowecki Z, et al. *Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer*. N Engl J Med. 2024;390(12):1080-1091. PMID: 38507751. [PubMed PMID 38507751](#)

[163] Tesch ME, Zheng Y, Rosenberg SM, et al. *Estrogen levels in young women with hormone receptor-positive breast cancer on ovarian function suppression therapy*. npj Breast Cancer. 2024. [Nature npj Breast Cancer Article](#)