

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Sciences Biologiques.  
**Spécialité :** Toxicologie.

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

***Exploration des mécanismes de résistances à l'HERCEPTIN  
(Trastuzumab) dans le cancer du sein.***

---

**Présenté par :** BAROUR Asma  
BARKANE Aya  
MEROUANI Iskander

**Le 28/06/2022**

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** HAMADOU Imène (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 1 :** AMEDDAH Souad (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** BOUKANDOUL Ramzi (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire  
2021- 2022**

# Remerciement

En préambule à ce mémoire, louange à **Allah** le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Nos sobres remerciements et nos respects vont en premier lieu à notre encadreur **Mlle Hamado. I**, vous nous avez faits l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Vous avez toujours réservé un bon accueil pour nous, malgré vos obligations professionnelles votre modestie, vos qualités scientifiques et pédagogiques, vos compétences et votre sens du devoir méritent toute admiration.

Nous sommes très sensibles à la présence dans ce jury professeure **Amedah. S** et **Monsieur Boulkandoul. R**, nous leurs témoignons notre profonde considération.

Nous témoignons notre reconnaissance et notre gratitude aux :

**Professeur Filali.T**, qui nous a accueilli dans son service d'oncologie médicale au niveau du CHU Ben Badis Constantine (CHUC), nous laissant libre accès aux dossiers, aux registres des patients ainsi qu'auprès des malades.

**Professeur Farikha**, nous avoir accueilli au sein du laboratoire de biochimie et génétique au niveau du CHU constantine, sans lui notre travail serait resté inachevé.

Ensuite un remerciement très spéciale au **Dr Saada.A** et **Dr Moujari** et **Dr chabira** et les infirmières de l'hôpital de jour **Abd malak** et **Mourad** et **Yasmina** merci de nous aider à terminer notre stage .

Merci à tous les professeurs de la spécialité TOXICOLOGIE.

**Nous remercions toute personne ayant contribué et aidées de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.**

# Dédicace

Je rends grâce et remerciements à **ALLAH** le miséricordieux de m'avoir aidé et guidé dans ce travail et surtout dans cette vie.

A la plus chère personne dans ma vie, celle qui a dévoué sa vie pour ranimer celle des autres,  
**A toi chère mamaje t'offre mon cœur.**

Qu'Allah te donne la longue vie.

A la plus gentil et généreux des pères, celui qui n'a pas hésité à mettre tout en œuvre pour mon bien être et que je réalise mes rêves.

**A mon cher papa, je t'aime.**

Qu'Allah te protège et te comble de sa grâce.

Aux personnes de mon cœur, mes compagnons de la vie :

A mes chères frères : **Bouزيد, Ishak** (safi el-rahmane)

A mes jolies sœurs : **Bayane, Imane** et son enfant Arwa

Ceux qui m'ont aidé jour et nuit, les mots ne suffisent guère pour vous remercier.

A toute la famille **Barour et Hasi** .

A mes chères amies et a tous ceux qui me connaissent, merci pour tout.

A mon trinôme : Aya et Iskander.

A tout qui m'ont aidé de près ou de loin.

A tous les patientes de cancer du sein.

Qu'Allah vous guérisse.

**Asma Barour.**

# Dédicace

Je rends grâce et remerciements à **ALLAH** le miséricordieux de m'avoir aidé et guidé dans ce travail et surtout dans cette vie.

A la plus chère personne dans ma vie, celle qui a dévoué sa vie pour ranimer celle des autres,  
**A toi chère mama je t'offre mon cœur.**

Qu'Allah te donne la longue vie.

A la plus gentil et généreux des pères, celui qui n'a pas hésité à mettre tout en œuvre pour mon bien être et que je réalise mes rêves.

**A mon cher papa, je t'aime.**

Qu'Allah te protège et te comble de sa grâce.

Aux personnes de mon cœur, mes compagnons de la vie :

A mes chères frères : **Chihab eddin** ( karim), **Assile**

A mes jolies sœurs : **Assala, Sofia.**

Ceux qui m'ont aidé jour et nuit, les mots ne suffisent guère pour vous remercier.

A toute la famille **Berkane et Chafroun**

A mes chères amies et a tous ceux qui me connaissent merci pour tout, ...

A mon trinôme : Asma et Iskander.

A tout qui m'ont aidé de près ou de loin .

A tous les patientes de cancer du sein.

Qu'Allah vous guérise.

**Aya Berkane.**

# Dédicace

*C'est avec une très grande émotion, que je dédie ce modeste travail*

*A mes très chers parents : « **ALI et Nora** », source de mon existence, qui m'ont accompagné durant tout mon parcours. Ce travail est le fruit de leurs efforts, leur amour, leurs prières et de leurs encouragements, je leurs dit **MERCI** pour votre soutien, que dieu vous protège.*

*À mes très chers frères : **Chouaib, Housseem et Zinou.***

*Mes très chères sœurs : **Imen, Kenza et Meriem**<sup>2</sup>*

*Merci pour votre encouragements et d'avoir toujours cru en moi.*

*Je me te manque **Kenza** mon amie proche, Que le bon Dieu ait votre âme*

*Vous êtes toujours dans mon cœur.*

*A mes très chers petits neveux, source de mon sourire **Iyad, MohamedYahia***

*A mes très chères nièces **ALAA el Rahman, Maissam, Safaa el chams***

***A toute la famille Merouani et Mosbah***

*Un merci et une dédicace particulière à mon binôme **2A***

*Un grand merci **A notre encadreur Dr. Hamadou Imène** Merci de nous avoir fait partager vos connaissances, nous avons été heureux de travailler avec vous.*

*A tous qu'ils ont été derrière moi, Qui m'ont soutenu, et m'ont toujours aidé.*

*A monsieur **Mourad** au service oncologie CHU Un homme généreux qui nous a beaucoup aidés et toute les **l'équipe staffes** de service oncologie*

*Et une grande dédicace à tous **les patients atteints de cancer du sein** Nous avons partagé le bonheur des patientes guéries, et nous avons eu le cœur brisé pour celles décédées. Que le bon Dieu ait vos âmes.*

**Iskander Merouani.**

# ***Exploration des mécanismes de résistances à l'HERCEPTIN (Trastuzumab) dans le cancer du sein.***

## **Résumé**

Une amplification du récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER-2) représente 15 à 30% des cas du cancer du sein, caractérisés par une croissance rapide et un faible taux de survie. Des traitements ciblés ont été utilisés afin de limiter la progression des tumeurs du type HER-2 positif, appelé HERCEPTIN (Trastuzumab) qui est un anticorps monoclonal capable d'inhiber l'action du récepteur HER-2. Cependant, certaines patientes peuvent développer une résistance vis-à-vis ce type de traitement.

Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la résistance à l'HERCEPTIN, une étude transversale descriptive a été effectuée au niveau du service d'oncologie médicale de l'hôpital universitaire Ben Badis Constantine (CHUC), qui porte sur 123 femmes atteintes d'un cancer du sein, avec une moyenne d'âge de 50 ans. **25 %** avaient des antécédents familiaux, **47 %** avaient un cancer du sein gauche et **61 %** avaient un carcinome canalaire invasif (CINS), le pourcentage de stades avancés (IIIA, IIIB, IIIC, IV) est de **44,71%** et le pourcentage des stades précoces (I, IIA, IIB) est de **40,65%**.

**54,47%** des cas n'exprimaient pas le récepteur HER-2 (exclus de l'étude) tandis que **45,52%** les exprimaient. Des prélèvements sanguins ont été effectués sur tube EDTA afin d'évaluer les paramètres du stress oxydatif. Parmi eux, 56 patientes ont été sous traitement de l'HERCEPTIN, dont 36 cas étaient du sous-type luminaire B (sur-exprimant les récepteurs hormonaux ER, PR et le HER-2) et 20 cas étaient du sous-type HER-2 positif (sur-exprimant uniquement le récepteur HER-2). L'évaluation de la réponse tumorale ainsi que les paramètres du stress oxydatif (MDA et GSH) ne ciblaient que le groupe de patientes ayant une unique expression du HER-2.

Dans notre population d'étude, une résistance à l'Herceptin a été observée chez 6 cas, cependant 7 patientes ont répondu à ce type de traitement. En effet, une augmentation significative  $p < 0.01$  du GSH a été détectée dans le groupe résistant par rapport au groupe ayant répondu au traitement, corrélées par une diminution significative  $p < 0.01$  du MDA, marqueur de peroxydation lipidique.

En conclusion, nous suggérons qu'une résistance à l'HERCEPTIN est due à la capacité de la cellule tumorale à moduler son statut redox en faveur des anti-oxydants afin d'assurer sa survie et donc empêchera l'action cytotoxique normalement induite par l'Herceptin.

**Mots clés :** HERCEPTIN, cancer du sein, HER-2, résistance, stress oxydatif.

## ***Exploration of resistance mechanisms to HERCEPTIN (Trastuzumab) treatment in Breast Cancer***

### ***ABSTRACT***

An amplification of the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) accounts for 15-30% of breast cancer cases, characterized by rapid growth and low survival rate. Targeted treatments have been used to limit the progression of tumors of the HER-2 positive type, called HERCEPTIN (Trastuzumab) which is a monoclonal antibody capable of inhibiting the action of the HER-2 receptor. However, some patients may develop resistance to this type of treatment.

In order to better understand the mechanisms involved in resistance to HERCEPTIN, a descriptive cross-sectional study was carried out at the level of the medical oncology department of the Ben Badis Constantine University Hospital (CHUC), which involved 123 women with breast cancer, with an average age of 50 years **25%** of them had a family history of breast cancer, **47%** had left breast cancer and **61%** had invasive ductal carcinoma (CINS), the percentage of advanced stages (IIIA, IIIB, IIIC, IV) **44.71%** The percentage of early stages (I, IIA, IIB) is **40.65%**.

**54,47%** of cases did not express the HER-2 receptor (excluded from the study) while **45,52%** over-expressed it. Blood samples were taken from the EDTA tube to assess oxidative stress parameters. Among them, 56 patients were under treatment with HERCEPTIN, of which 36 cases were of the luminal B subtype (over-expressing the hormone receptors ER, PR and HER-2) and 20 cases were of the HER-2 positive subtype (over-expressing only the HER-2 receptor). The assessment of tumor response as well as oxidative stress parameters (MDA and GSH) targeted only the group of patients with a single her-2 expression.

In our study population, resistance to Herceptin was observed in 6 cases, however, 7 patients responded to this type of treatment. Indeed, a significant increase  $p < 0.01$  of GSH was detected in the resistant group compared to the group having responded to the treatment, correlated by a significant decrease  $p < 0.01$  of MDA, a marker of lipid peroxidation.

In conclusion, we suggest that resistance to HERCEPTIN is due to the ability of the tumor cell to modulate its redox status in favor of anti-oxidants in order to ensure its survival and therefore prevent the cytotoxic action normally induced by Herceptin.

**Keywords:**HERCEPTIN, Breast cancer, HER-2, resistance, oxidative stress.

# تحري اليات المقاومة للعلاج المستهدف لسرطان الثدي HERCEPTIN

## ملخص

يمثل تضخيم مستقبل عامل نمو البشرة البشري-2 (HER-2) (15-30)% من حالات سرطان الثدي حيث يتميز بالنمو السريع و انخفاض معدل البقاء على قيد الحياة. تم استخدام العلاجات المستهدفة للحد من تطور أورام HER-2 الايجابية, يسمى ( HERCEPTIN ) أو ( TRASTUZUMAB ) و هو جسم مضاد أحادي النسيلة قادر على تثبيط عمل مستقبلات (-HER-2). لكن قد يصاب بعض المرضى بمقاومة لهذا النوع من العلاج.

من اجل الفهم الأفضل للآليات التي تنطوي عليها مقاومة ( HERCEPTIN ), تم إجراء دراسة وصفية مقطعية على مستوى قسم الأورام الطبية في المستشفى الجامعي ابن باديس قسنطينة ,والتي شملت 123 عينة (123 مريضة سرطان الثدي) حيث بلغ متوسط العمر لهذه العينة 50 سنة. وقد لاحظنا أن 25% منهم فقط لديهم سوابق عائلية, 47% لديهم سرطان الثدي الأيسر و 61% لديهم سرطان نسيجي قنوي غزوي (CINS), النسبة المئوية للمراحل المتقدمة (III, IIB, IIC, IV) هي 44,71% والنسبة المئوية للمراحل المبكرة (I, IIA, IIB) هي 40,65%.

في 54,47% من الحالات كان مستقبل HER-2 سليبا (مستبعدة من الدراسة) بينما 45,52% من الحالات كان مستقبل 2 - HER ايجابيا. تم اخذ عينات الم في أنابيب EDTA من اجل تقييم معايير الإجهاد التاكسدي, من بينها 56 مريضة خاضعة للعلاج باستخدام ( HERCEPTIN ). من بينهن 36 حالة مصنفة ضمن السرطان اللمعي ب (المستقبلات الهرمونية ER, ER و PR و HER-2) و 20 حالة مصنفة ضمن السرطان ذو المستقبل HER-2 الايجابي .

تقييم استجابة الورم وكذلك معايير الإجهاد التاكسدي ( MDA و GSH ) لم يستهدف سوى مجموعة المريضات اللواتي لديهن فقط المستقبل HER-2 الايجابي .

في مجتمع دراستنا, لوحظ وجود مقاومة ل( HERCEPTIN ) في 6 حالات, لكن 7 مرضى استجابوا لهذا النوع من العلاج في الواقع تم الكشف عن زيادة معبرة  $p < 0.01$  في GSH ل  $p < 0.01$  في المجموعة المقاومة مقارنة بالمجموعة التي استجابت للعلاج, مرتبطة بانخفاض معبر  $p < 0.01$  ل MDA مؤشر لفوق أكسدة الدهون.

ختاما نقترح أن مقاومة ( HERCEPTIN ) ترجع إلى قدرة الخلية السرطانية على تعديل حالة الاكسدة والاختزال لصالح مضادات الاكسدة من اجل ضمان بقاءها و بالتالي منع التأثير السام للخلايا الناجم عادة عن (HERCEPTIN).

الكلمات الرئيسية: ( HERCEPTIN ), سرطان الثدي, HER-2, المقاومة, الاجهاد التاكسدي

# Sommaire

*Liste des abréviations*

*Liste des Figures*

*Liste des Tableaux*

## **INTRODUCTION GENERALE.....1**

### **Synthèse bibliographique**

#### **CHAPITRE 01 : CANCER DU SEIN.**

1.	Anatomie et organisation structurale de la glande mammaire .....	3
2.	Physiopathologie du cancer du sein.....	5
2.1.	Définition du cancer du sein.....	5
2.2.	Les différents types du cancer du sein.....	5
2.3.	Classification du cancer du sein .....	7
2.3.1.	Classification TNM.....	7
2.3.2.	Classification en grade .....	8
2.3.3.	Classification moléculaire.....	10
3.	Etiologie et épidémiologie du cancer du sein.....	12
3.1.	Facteurs de Risque.....	12
3.2.	Epidémiologie du cancer du sein.....	14
4.	Dépistage et diagnostic .....	15
4.1.	Les examens d'imagerie.....	16
4.2.	Diagnostic anatomopathologique.....	16

#### **CHAPITRE 02 : Trastuzumab HERCEPTIN**

5.	Thérapie ciblée.....	21
5.1.	Historique et définition.....	21
5.2.	Types de thérapies ciblées.....	23
5.3.	Classification des médicaments de thérapies ciblées.....	26
6.	Herceptin (trastuzumab).....	28
6.1.	STRUCTURE DU HER-2 (cible thérapeutique).....	28
6.2.	Fonctionnement de la protéine HER-2 .....	30
6.2.1.	Activation et phosphorylation du HER-2 .....	30
6.2.2.	Dégradation du HER-2 .....	31

7.	Relation HER-2 et cancer du sein.....	32
7.1.	Voie de signalisation .....	33
7.1.1.	Voie des PI3K AKT mTOR .....	34
7.1.2.	Voie des MAPK.....	36
8.	Mode d'action d'HERCEPTIN .....	38
8.1.	Les anticorps monoclonaux.....	38
8.2.	Mécanisme d'action anti tumoral.....	39
8.3.	Modalités d'indication et métabolisme de l'HERCEPTIN.....	41
8.3.1.	Mode d'administration du Trastuzumab.....	41
8.3.2.	Motifs d'indication du trastuzumab.....	41
8.4.	Métabolisme de l'HERCEPTIN.....	42

### **Chapitre 03 : Mécanismes de résistances et stress oxydatif.**

9.	Mécanismes générales de résistance tumorale.....	44
9.1	Blocage de l'activation de la cible thérapeutique .....	44
9.2	Modulation de l'expression de la cible thérapeutique.....	44
9.3	Cycle cellulaire et survie .....	45
9.4	Voies de signalisations.....	45
9.5	Le microenvironnement tumoral.....	45
10.	Mécanismes de résistance à l'HERCEPTIN.....	47
10.1.	Mutation de l'HER-2 (HER-2 Tronqué).....	47
10.2.	Masquage de l'HER-2.....	47
10.3.	Mutations du gène PIK3CA.....	48
11.	Stress oxydatif et cellule tumorale.....	50
11.1 .	Stress oxydatif : définition et origines.....	50
11.2.	La production des ROS.....	52
11.3.	Systèmes Anti-Oxydants.....	53
11.4.	Systèmes antioxydants non enzymatique.....	55
11.5..	Endommagements Cellulaires.....	56
12.	Production des ROS lors des pathologies tumorales.....	59

## **Partie pratique**

### **Chapitre 04 : Matériels & Méthodes**

1.	Etude épidémiologique.....	61
1.1.	Méthodologie.....	61
1.1.1.	Type et durée de l'étude .....	61

1.1.2.	Cadre d'étude .....	61
1.1.3.	Population d'étude.....	61
1.1.4.	Etude des variables.....	62
2.	Etude Biologique .....	63
2.1.	Prélèvement sanguin.....	63
2.2	Détermination des paramètres du stress oxydatif (MDA, GSH).....	63

### **Chapitre 05 : Résultats et Discussion**

1.	Etude de l'aspect épidémiologique, clinique et anatomopathologique de la population d'étude.....	64
1.1.	Aspect épidémiologique.....	65
1.1.1	Sexe.....	65
1.1.2.	Age.....	66
1.1.3.	Antécédents personnels.....	67
1.1.4.	Antécédents Familiaux.....	69
1.2.	Aspect Histo-pronostique.....	71
1.2.1	Localisation de la tumeur.....	71
1.2.2	Type histologique.....	72
1.2.3	Stade de la maladie.....	73
2.	Etude de l'implication du stress oxydatif dans la résistance à L'HERCEPTIN..	75
2.1.	Identification de la population HER-2 positive.....	75
2.2.	Evaluation de la réponse tumorale.....	76
2.3.	Association de la réponse tumorale avec le statut redox des patients.....	78

## **CONCLUSION GENERALE .....81**

Références Bibliographiques

Annexes

# Liste des abréviations

**AA:** L'antimycine A

**AC :** Anti- corps anti-récepteur Her2

**ADCC :** La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

**AGPI :** Les acides gras poly-insaturés

**A Raf:** Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase

**ATM:**Ataxia Telangiectasia Mutated

**ATK:** Associated Tyrosine Kinase (Amplified gene expression)

**Bad:** Bcl-2-associated death promoter

**B BCRP:** Breast Cancer Resistance Protein

**B Raf:** B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase

**Bcl2:**BCL2 Apoptosis Regulator

**B Raf:** B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase

**BRCA 1:** Breast cancer gène 1

**BRCA 2:** Breast cancer gène 2

**CAF:** Chromatin assembly factor

**Cbl :** Gène codant pour la protéine CBL qui est une ligase d'ubiquitine-protéine E3

**CCD44 :** Une glycoprotéine antigène de type cluster de différenciation

**CCI :** Carcinome canalaire infiltrant

**CCIS :** Carcinome canalaire in situ

**CDR :** des régions hypervariables situées sur les Fab

**c-ERBB2 :** accélétratrice de la croissance appelée HER2/neu

**CK5/6:** Cytokératine basiques

**CLI :** Carcinome lobulaire infiltrant

**CLIS :** Carcinome lobulaire in situ

**CRM:** cis-regulatory module

**CR1 :** régions répétées riches en cystéine1

**CR2** : régions répétées riches en cystéine 2

**CT**: carboxy-terminale

**Cu/Zn-SOD**: The Cu,Zn superoxide dismutase (SOD1)

**DM1** :dérivé de la maytansine

**E/CDK2** : Cycline E/ kinase 2 dépendante de la cycline

**EC-SOD**: The antioxidant enzyme extracellular superoxide dismutase

**EGFR**:Epidermal Growth Factor Receptor

**EGFRs**: The epidermal growth factor receptors

**ELK1**: ETS Transcription Factor ELK1

**ER** : Récepteur des œstrogènes

**ErbB1**: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 1

**ErbB3**: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 3

**ErbB2**: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2

**ErbB4**: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4

**ERK**: Extracellular signal-regulated kinases

**ERK1/2**: Extracellular signal-regulated kinases1/2

**E542K** : Substitution - Missense, position 542, E→K

**E545K** : Substitution - Missense, position 545, E→K

**Fc  $\gamma$** : The antibody-binding crystallizable fragment (Fc)  $\gamma$  receptors

**FGF** : Les facteurs de croissance des fibroblastes

**FKBP** : Protéine de liaison FK506

**FKB12**:FK506 binding protein 12 kDa

**FKHR**: Forkhead/winged-helix transcription

**FLT-1** : Le récepteur 1 du facteur de croissance endothélial vasculaire

**FOXO**: the transcription factor Forkhead box protein O

**FOXO3a**: the transcription factor Forkhead box protein O3 a

**FRAP**: FK506-Binding Protein 12-Rapamycin Complex-Associated Protein

**GSSG:** Le disulfure de glutathion

**GPx:** Glutathione Peroxidase

**GR:** Glucocorticoid Receptor

**GRB2:** Growth Factor Receptor Bound Protein 2

**GSH:** Le glutathion

**GSK3:** Glycogen synthase kinase 3

**GSSG:** Le disulfure de glutathion

**HER-2:** Human epidermal growth factor receptor-2

**HGF:** hepatic growth factor

**HSP70 :** Protéines de choc thermique

**H1047L :** Substitution - Missense, position 1047, H→L

**H1047R :** Substitution - Missense, position 1047, H→R

**IgG1:** Immunoglobuline G 1

**IGF1R:** Insulin like Growth Factor 1 Receptor

**IKK:** IkappaB Kinase

**IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique

**IRS1:** Insulin Receptor Substrate 1

**ITK:** IL-2-inducible T-cell kinase

**KDR:** Kinase Insert Domain Receptor

**Ki- 67:** Cell-cycle related nuclear proteinKiel67

**KRAS:** KRAS Proto-Oncogene, GTPase

**LD1 :** domainesdeliaison1

**LD2 :**domainesdeliaison2

**MAPK:** Mitogen-activated protein kinases

**MAP2K:** Mitogen-activated protein 2 kinase kinase

**MDA :** Le malondialdéhyde

**MDM2 :** Mouse Double Minute 2

**MEK:** Mitogen-Activated Protein Kinase

**MEK1/2:** Mitogen-Activated Protein Kinase ½

**Mn-SOD:** The Mn superoxide dismutase (SOD2)

**mTOR:**mammalian target of rapamycin

**MUC4 :** La mucine 4

**MYC:** MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor

**NADPH:** Le nicotinamide adenine dinucléotide phosphate

**NK :** natural killer

**NO-:** Nitric Oxide

**NRG1 :** Neuregulin 1

**OH• :** hydroxyle

**OMS :** l'Organisation Mondiale de la Santé

**O<sub>2</sub>•-:** L'ion superoxyde

**PALAB2:** Partner and localizer of BRCA2

**PCR:** Polymerase Chain Reaction

**RPC :**réponse pathologique complète

**PDK1:** Phosphoinositide-dependent kinase-1

**PHGPx:** Phospholipidhydroperoxideglutathioneperoxidase

**PIK3CA:**une protéine constituant la sous unité alpha de la phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate kinase

**PI3K :** La phosphoinositide 3-kinase

**PIK3R1:** Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 1

**PIP2:** Hosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate

**PM:**Poids molecular

**PR :** Récepteur des progestérones

**PTP:** Protein Tyrosine Phosphatase

**PTEN:**Phosphate and Tensin homolog

**PTK:** protein-tyrosine kinases

**p85 :** Protéine de poids moléculaire **85KD**

**P90 :** Protéine de poids moléculaire **90KD**

**p95 :** Protéine de poids moléculaire **95 kd**

**p110 $\alpha$ :** catalytic subunit of PI3K

**Raf:** Raf-1 Proto-Oncogene

**Raf1:** Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase

**RAP :** Ras-Related Protein

**RAS :** rat sarcoma virus

**RCS :** Espèces réactives du chlorure

**Re $\alpha$ :** Le récepteur des œstrogènes  $\alpha$

**RNG :** Neuregulin

**RNS :** Espèces réactives de l'azote

**ROS :** Espèces réactives d'oxygène

**Rot:** Roténone

**RSS :** Espèces réactives du soufre

**RTK:** Recepteur tyrosine kinase

**SBR :** Score de Scarff-Bloom et Richardson

**SH2:** SH2 Domain Containing 4A, PPP1R38, SH2A, Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 38

**SOD :** Les superoxydes dismutases

**SOS1:** Son of sevenless homolog 1

**STK11:** Serine/ threonine kinase 11

**TP:** Guanosine triphosphate

**TAF:** Transcription Initiation Factor

**TBARS :** Les acides thiobarbiturique

**T-DM1:** Trastusumabemtansine

**ThrGluTyr:** threonine-glutamine-tyrosine

**THS** : Traitement Hormonal Substitutive

**TIMP-1**: L'inhibiteur de métallopeptidase

**TKB**: tyrosine kinase binding

**TK**:tyrosine kinase

**TNM** :Tumor Node Métastasis

**TM**:Domaine transmembranaire

**TP53**: Tumeur protéine 53

**VEGF**: Vascular endothelial growth factor

**VEGFR1**: Vascular endothelial growth factor receptor-1

**VEGFR2** : récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire

**4-HNE** : Le 4-hydroxynonanal

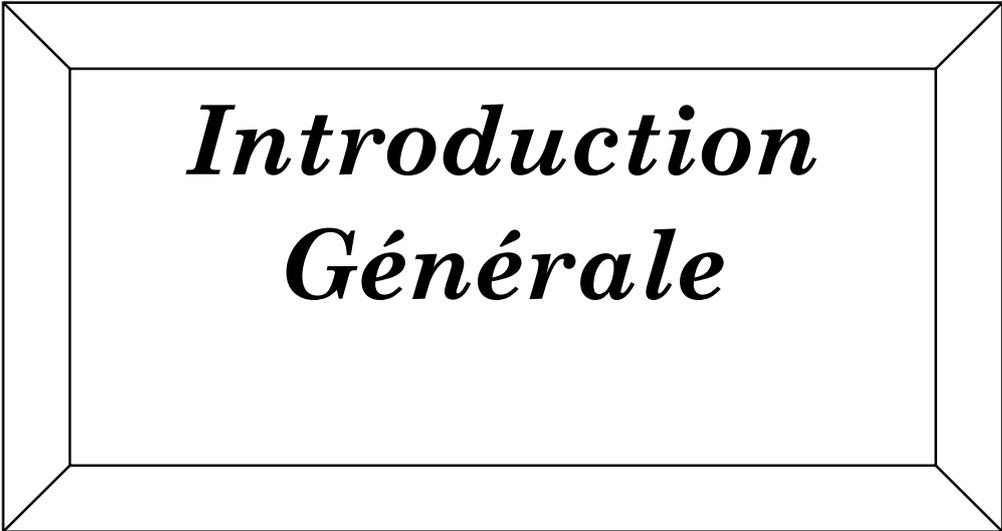
**5FU**: 5-Fluorouracile

## Liste des Figures

Figure 01	Architecture structurale de la glande mammaire.....	04
Figure 02	Type du cancer du sein selon le degré d'invasion.....	07
Figure 03	Classification TNM (Tumor, Node, Metastasis).....	09
Figure 04	Classification moléculaire du cancer du sein.....	11
Figure 05	Incidence des cancers chez la femme.....	14
Figure 06	Les différentes démarches thérapeutiques dans le cancer du sein.....	19
Figure 07	Modalités du choix du type du traitement.....	20
Figure 08	Diagram de l'évolution des traitements anti-cancéreux.....	22
Figure 09	Schéma récapitulatif des mécanismes d'action des thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du cancer du sein.....	24
Figure 10	Les différentes classes de thérapies ciblées.....	26
Figure 11	Structure du récepteur transmembranaire erbB2.....	29
Figure 12	Etape Fonctionnement d'un récepteur HER.....	31
Figure 13	Sur-expression du HER-2 dans le cancer du sein.....	33
Figure 14	Voie de la signalisation HER-2 .....	35
Figure 15	Voie de signalisation de PI3K.....	36
Figure 16	Signalisation cellulaire ; voie des MAPK.....	37
Figure 17	Structure d'un anticorps monoclonal de type IgG.....	38
Figure 18	Site de fixation du trastuzumab.....	39
Figure 19	Mécanismes d'action potentiels du trastuzumab ciblant le récepteur HER-2.....	40
Figure 20	Mécanisme d'action du T-DM1.....	43
Figure 21	Les différents mécanismes de résistance d'une cellule tumorale pour un agent thérapeutique.....	46
Figure 22	Mécanismes pertinents de résistance au trastuzumab dans le cancer du sein.....	49
Figure 23	Différentes sources de ROS et conséquences selon leur concentration.....	51
Figure 24	Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire.....	52
Figure 25	Schéma des défenses antioxydants enzymatiques.....	53
Figure 26	Répartition des patients selon l'âge n = 123.....	66
Figure 27	Répartition des patients selon les Antécédents personnels n=123.....	68
Figure 28	Répartition des patients selon les Antécédents familiaux n = 123.....	70
Figure 29	Répartition des patients selon la localisation de tumeur n = 123.....	71
Figure 30	Répartition des patients selon le type histologique.....	73
Figure 31	Répartition des patients selon classification TNM et stades n=123.....	74
Figure 32	Répartition des patients selon la population HER2-positive n = 123.....	75
Figure 33	Taux de MDA et GSH en fonction de la réponse tumorale à L'HERCEPTIN.....	80

# Liste des Tableaux

Tableau 01	Classification par stade.....	08
Tableau 02	Incidence brute du cancer chez la femme dans la wilaya Constantine.....	15
Tableau 03	Les différents médicaments de la thérapie ciblée.....	27
Tableau 04	Statut de la réponse tumorale au trastuzumab chez le groupe HER-2 positif.....	78
Tableau 05	Association du MDA et GSH avec la réponse tumorale à l'HERCEPTIN (anti-HER2).....	79



***Introduction  
Générale***

# ***INTRODUCTION***

## ***GENERALE***

Depuis de nombreuses années, le traitement des cancers consistait en l'utilisation des agents chimio-thérapeutiques, des radiations et/ou de l'hormonothérapie. Cependant, malheureusement ces traitements ne sont pas spécifiques à la tumeur et peuvent cibler la cellule normale et donc associés à plusieurs toxicités (1).

Durant ces dernières années, la médecine cherche à déterminer de façon plus précise les caractéristiques des cancers afin de développer des traitements potentiels spécifiques à la tumeur. En effet, les traitements des cancers ont beaucoup évolué avec le déploiement des biothérapies et des thérapies ciblées (2). Le concept de thérapie ciblée ou la médecine spécifique a été élaboré en parallèle avec la découverte des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur et des voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse (3).

Le cancer du sein est une compilation de multiples sous-types, il est associé à un profil tumoral hétérogène. Comme tout mécanisme tumoral, la carcinogenèse mammaire résulte de l'acquisition successive des altérations moléculaires de voies impliquées dans la prolifération cellulaires, la réplication et l'apoptose (4). De ce fait, une variation dans la réponse à la chimiothérapie standard a été décrite, dont certains patients développent une résistance à la chimiothérapie. Les sous-types moléculaires spécifiques et la capacité de la tumeur à résister aux traitements a mené les chercheurs à développer des thérapies ciblées (5). La première thérapie ciblée dans le cancer du sein consistait à l'introduction des inhibiteurs des récepteurs d'œstrogènes (ER) et les récepteurs de progestérones (PR). Ainsi, des thérapies anti-HER-2 qui ciblent spécifiquement le sous type moléculaire HER-2 positif (6). Cependant, le triplet négatif est associé à une absence d'expression des marqueurs spécifiques ER, PR et HER-2, qui est

généralement traité par une large gamme des agents chimio-thérapeutiques mais aucune thérapie ciblée (7).

Il est bien connu que le cancer du sein développe une résistance à la chimiothérapie, cependant, des études récentes ont montré également une résistance vis-à-vis des thérapies ciblées. Malgré la révolution thérapeutique opérée dans ce domaine, le cancer du sein devient de plus en plus résistant aux différentes démarches thérapeutiques résultant du développement de la tumeur et à la diminution du taux de survie globale des patients (8).

Nous suggérons qu'une meilleure connaissance des mécanismes de résistance de ces traitements, aiderait à l'installation des alternatives thérapeutiques pour les groupes des patients résistants. Dans ce contexte, ce travail vise à comprendre les mécanismes de résistance impliqués dans l'une des thérapies ciblées indiquées dans le cancer du sein, l'HERCEPTIN (trastuzumab) qui est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les récepteurs membranaires HER-2, utilisé comme un traitement du cancer du sein dans le cas de surexpression de HER2 (9). Malgré que le Trastuzumab ait montré une efficacité remarquable associée à une amélioration de la survie globale des patients (10), une résistance survient souvent chez un groupe de patients avec le statut HER-2 positif. Cette résistance est principalement liée à des modifications des profils moléculaires des cellules cancéreuses (11).

C'est dans ce cadre qu'émerge la problématique de notre travail. Il faut noter que les mécanismes de réponse à ces types de traitements peuvent être différents d'un sous-groupe de patients à l'autre, nous suggérons qu'une résistance au 'Trastuzumab' est due à des modifications et variations dans le comportement de la cellule cancéreuse d'un patient à l'autre, nous envisageons dans ce modeste travail d'explorer des mécanismes de résistance à la thérapie ciblée 'Trastuzumab'.

Afin de pouvoir atteindre notre objectif, nous avons réparti le travail comme suit :

**a. Synthèse bibliographique divisée en trois chapitres :**

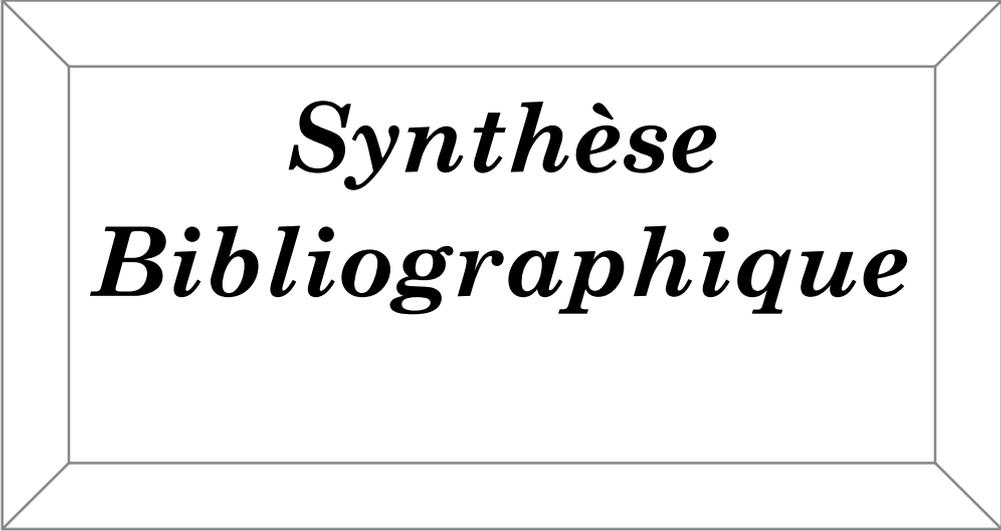
- **Le premier chapitre** présente le contexte dans lequel se situe notre sujet. Nous déplaçons tout d'abord l'anatomie et la physiologie du sein, ensuite on définit la pathologie ainsi que les différents mécanismes impliqués dans le développement du cancer du sein, nous

parlons aussi des facteurs de risque associés au cancer du sein les différents types de tumeurs, avec les classifications anatomopathologique et moléculaires de ce cancer.

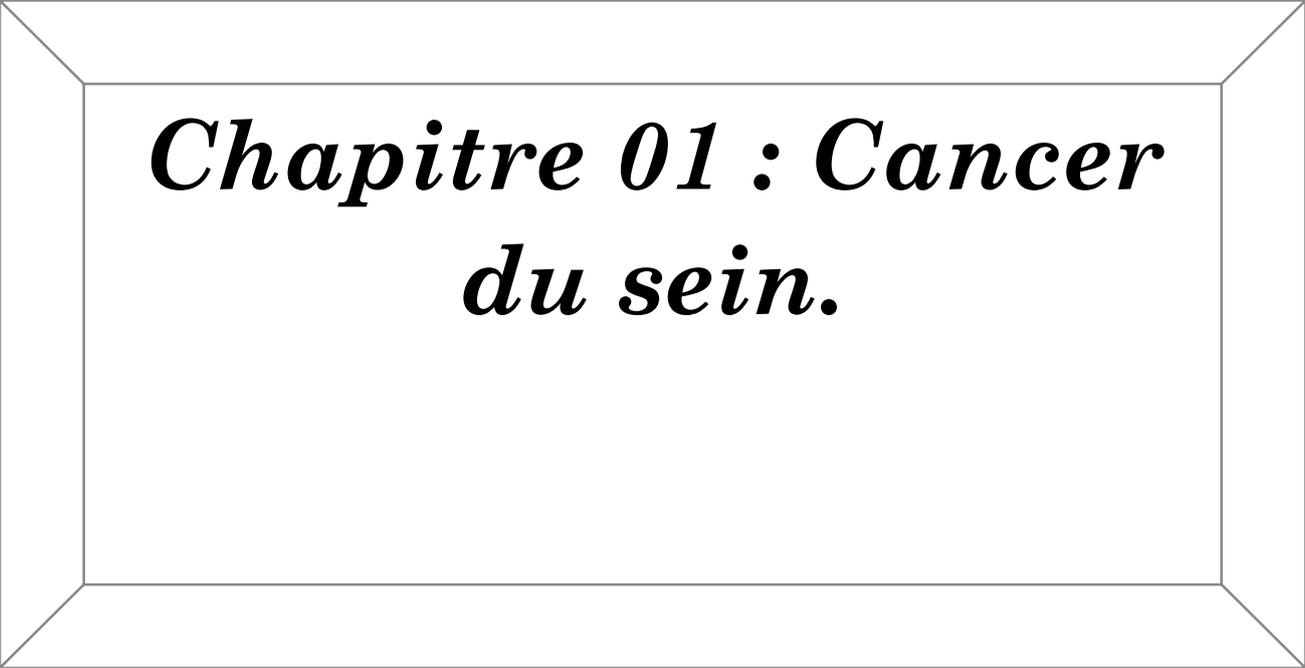
- **Le deuxième chapitre et le troisième chapitre** définit l'un des traitements appliqués dans le cancer du sein ; les thérapies ciblées. On traite principalement la thérapie anti-HER-2 'Herecptin' puis on présente les différents mécanismes de résistance développés par la cellule tumorale vis-à-vis ce type de traitement.

**b. Partie pratique divisée en deux volets :**

- **Le premier volet** consiste en la réalisation d'une enquête descriptive au niveau de centre hospitalo-universitaire Ben Badis Constantine (CHUC) qui reçoit les patients de tous les niveaux sociales de l'est algériens dans le but de détermner l'aspect clinique et anatomopathologique de la population cible de notre travail destinée à une therapie ciblée de type anti-HER-2 'Trastuzumab'.
- **Le deuxième volet** porte sur l'évaluation des marqueurs du stress oxydatif (MDA, GSH) dans la population cible sur des prélèvements sanguins corrélé à une évaluation de la réponse tumorale chez les patients atteint du cancer du sein sous traitement anti-HER-2. Dans le but d'identifier les mécanismes de résistance au 'Trastuzumab'.



*Synthèse*  
*Bibliographique*



***Chapitre 01 : Cancer  
du sein.***

# ***CHAPITRE 01***

## ***CANCER DU SEIN***

### **1 Anatomie et organisation structurale de la glande mammaire**

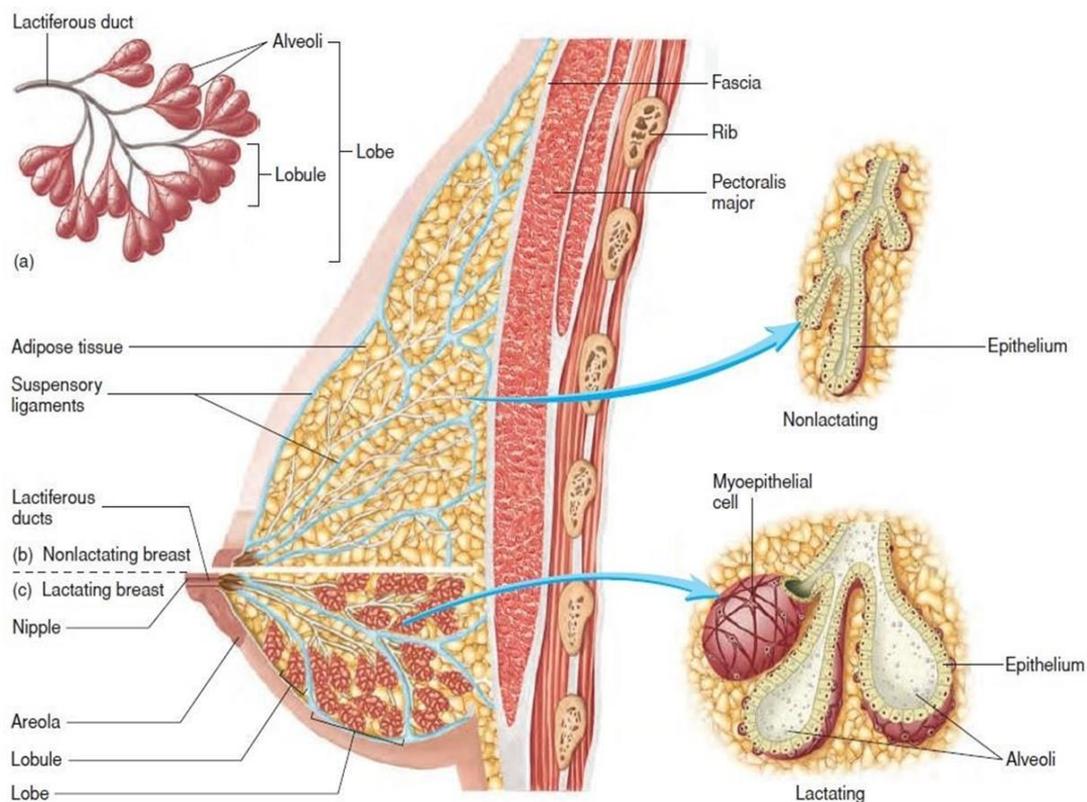
Le sein est une glande exocrine appelée ‘glande mammaire’, il est situé dans la partie antérosupérieure du thorax. Chaque sein s’étend sur un large muscle du thorax, le muscle grand pectoral, réparti en différentes structures [12].

- **Les lobes** : ce sont des groupes de glandes responsables de la production du lait chez la femme durant la grossesse. Chaque glande est divisée en 15 à 25 lobes composés de lobules qui contiennent de 10 à 100 acini ou alvéoles (unité de base), ces différents lobes sont reliés par des canaux appelés « le canal galactophore » (canaux lactifères) qui sont des tubes qui transportent le lait des lobules au mamelon et retrouvés au niveau des ganglions lymphatiques [13] (**Figure 01**).
- **Le mamelon** : permet d’évacuer le lait maternel. Il est composé de fibres musculaires pouvant se contracter et durcir, et désigne la région située au centre de l’aréole qui constitue la partie la plus pigmentée du sein.
- **L’aréole** : c’est la région qui entoure le mamelon, représente un disque cutané de 15 à 30 mm de diamètre, rosée ou brunâtre, elle contient des glandes sébacées appelées les tubercules de Morgagni qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses (15 à 20) [12].
- **Ligaments** : permettent la fixation et le soutien des seins aux muscles du thorax, composés de tissu conjonctif.

À l'échelle histologique, le sein est composé de tissu épithélial glandulaire et tissu de soutien fibreux, et le tout entouré de tissu adipeux et parcouru par des vaisseaux sanguins lymphatique et des nerfs [14].

Les alvéoles ou acini et les galactophores, ont deux couches cellulaires internes et externes délimitées en dehors par une membrane basale [14].

- **Couche interne** : est faite de cellules épithéliales cylindriques (luminales) mucosécrétantes.
- **Couche externe** : renferme des cellules myoépithéliales contractiles (basales). Le tissu conjonctif est divisé en deux parties, le tissu interstitiel basal qui constitue le support des lobes et le tissu conjonctif lâche intra-lobulaire ou tissu palléal. La plaque aréolo-mamelonnaire est tapissée par un épiderme plus ou moins pigmenté et des tissus lymphatiques riches en réseau capillaire [15].



**Figure 01** : Architecture structurale de la glande mammaire [16].

## 2 Physiopathologie du cancer du sein

### 2.1. Définition du cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire, il est dû à une croissance incontrôlée des cellules mammaires, il prend naissance dans les cellules épithéliales des canaux et non pas dans les alvéoles [17]. Lorsque les cellules se multiplient au-delà de ce qui est nécessaire pour remplacer les cellules mortes, un excès de tissu se forme, ce tissu supplémentaire est une tumeur qui peut être bénigne ou maligne [18].

### 2.2. Les différents types du cancer du sein

Toute prolifération incontrôlée des cellules mène à une tumeur, qui peut être bénigne non cancéreuse, sans risque de récurrence après sa résection, les cellules tumorales bénignes n'envahissent pas les autres tissus [18] (**Annexe I**). Cependant, une tumeur maligne est cancéreuse, elle est caractérisée par des cellules à croissance rapide qui se divisent de manière anarchique, elles deviennent indifférenciées, et donc perdent les propriétés morphologiques et fonctionnelles du tissu d'origine, elles peuvent envahir et détruire les tissus et les organes avoisinants, divisée en deux types le cancer in situ et le cancer infiltrant [18] (**Figure 02**).

#### 2.2.1. Les carcinomes in situ

Ils se définissent par l'absence de franchissement de la basale et les cellules cancéreuses se prolifèrent dans la lumière de la glande. Et forment actuellement 15 à 30 % de l'ensemble des cancers du sein. On individualise deux types de carcinome in situ [20].

#### 2.2.2. Le carcinome canalaire in situ (CCIS)

Il s'agit d'un carcinome qui se développe dans le canal, représente une lésion intracanaulaire caractérisée par une prolifération de cellules tumorales à l'intérieur des canaux galactophoriques [21].

### **2.2.3. Le carcinome lobulaire in situ (CLIS)**

Il se développe dans les canalicules intra-lobulaires et peuvent se propager dans les canaux extra-lobulaires, sans envahissement du tissu conjonctif voisin [22].

### **2.2.4. Les Carcinomes infiltrants**

Dans ce cas, la barrière de la lame basale est rompue et les cellules envahissent le stroma sous-jacent, Lorsque les cellules cancéreuses aient infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de cancer ou carcinome infiltrant. Les cancers infiltrants sont le plus souvent des cancers canaux. Le cancer lobulaire infiltrant est plus rare [23].

### **2.2.5. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI)**

Les cellules sont disposées autour de cavités glandulaires en massifs ou en travées, elles envahissent largement le tissu conjonctif adjacent [24], Il représente la forme la plus fréquente des cancers du sein, environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants [25].

### **2.2.6. Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI)**

C'est un carcinome invasif, il commence dans les canaux galactophores du sein, mais se propage souvent à autres régions du corps (métastases) [26].

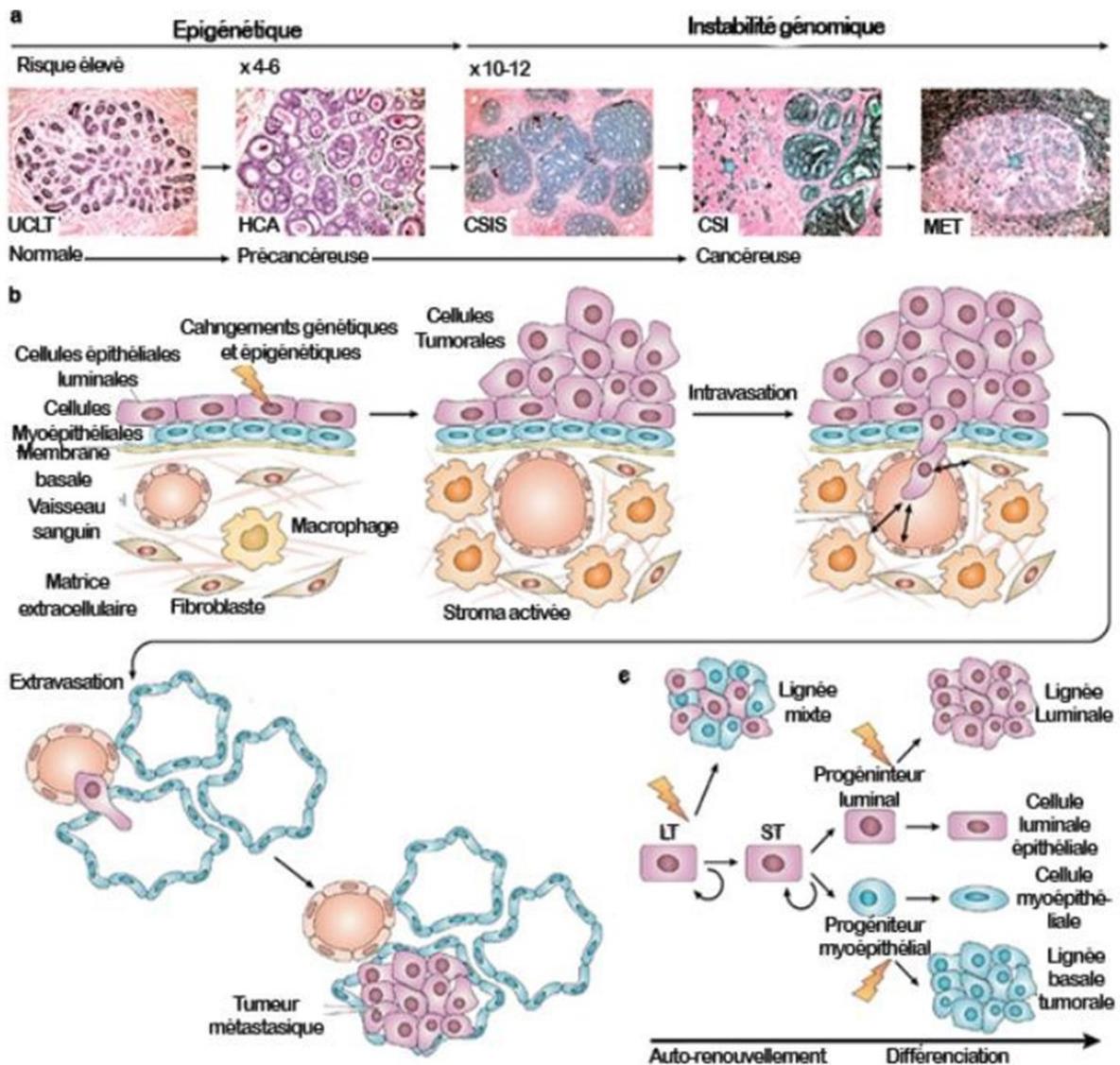


Figure 02 : Type du cancer du sein selon le degré d'invasion [19].

### 2.3. Classification du cancer du sein

Le cancer du sein est une pathologie hétérogène. De multiples classifications (Clinique, histopathologique et moléculaire). Afin de permettre l'identification précise des groupes et des stades, du grade. L'une des classifications la plus simple est basée sur les propriétés intrinsèques tumorales des cancers du sein [27].

#### 2.3.1. Classification TNM

L'identification du stade ou l'extension de la tumeur suit un code standard international, établie par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) en 1954 [28],

Il est représenté par la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) dont les trois lettres figurent la propagation et l'invasion de la malade (**Figure 03**) sur :

- Le site de la tumeur primitive (T),
- Les ganglions lymphatiques (N),
- À distance pour d'éventuelles métastases (M).

Généralement, associé à un chiffre qui permet d'estimer le degré de la gravité de la maladie (**ANNEXE II**) [29]. La combinaison de ces trois variables permet de définir le stade d'un cancer, de 0 à IV, reflétant son agressivité.

#### - **Stadification**

La classification en stade de la maladie permet de savoir (**Tableau 01**) :

- La propagation ou non aux ganglions lymphatiques locaux dans l'aisselle.
- La propagation ou non aux autres régions du corps (métastases).

**Tableau 01** : Classification par stade [30].

Stade	0	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIC	IV
<b>TNM</b>	TisN0M0	T1N0M0	T0N0M0 T1N1M0 T2N0M0	T2N1M0 T3N0M0	T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0	Tous T N3M0	Tous T Tous NM1

#### 2.3.2. Classification en grade

L'identification de la corrélation entre l'aspect morphologique d'une tumeur et son degré de malignité est fondamentale dans la reconnaissance des cancers. L'une des méthodes les plus utilisées ; le score de Scarff- Bloom et Richardson (SBR) [31].

Selon le degré de différenciation (formation de tubules), l'anisonucléose (variation de taille des noyaux), l'index mitotique [32]. On distingue trois grades :

- **Grade 1 (SBRI) :** les cellules cancéreuses ont tendance à se développer plus lentement et de façon moins agressive.
- **Grade 2 (SBRII) :** les cellules sont de qualité moyenne.
- **Grade 3 (SBRIII) :** les cellules cancéreuses ont tendance à avoir une croissance rapide.

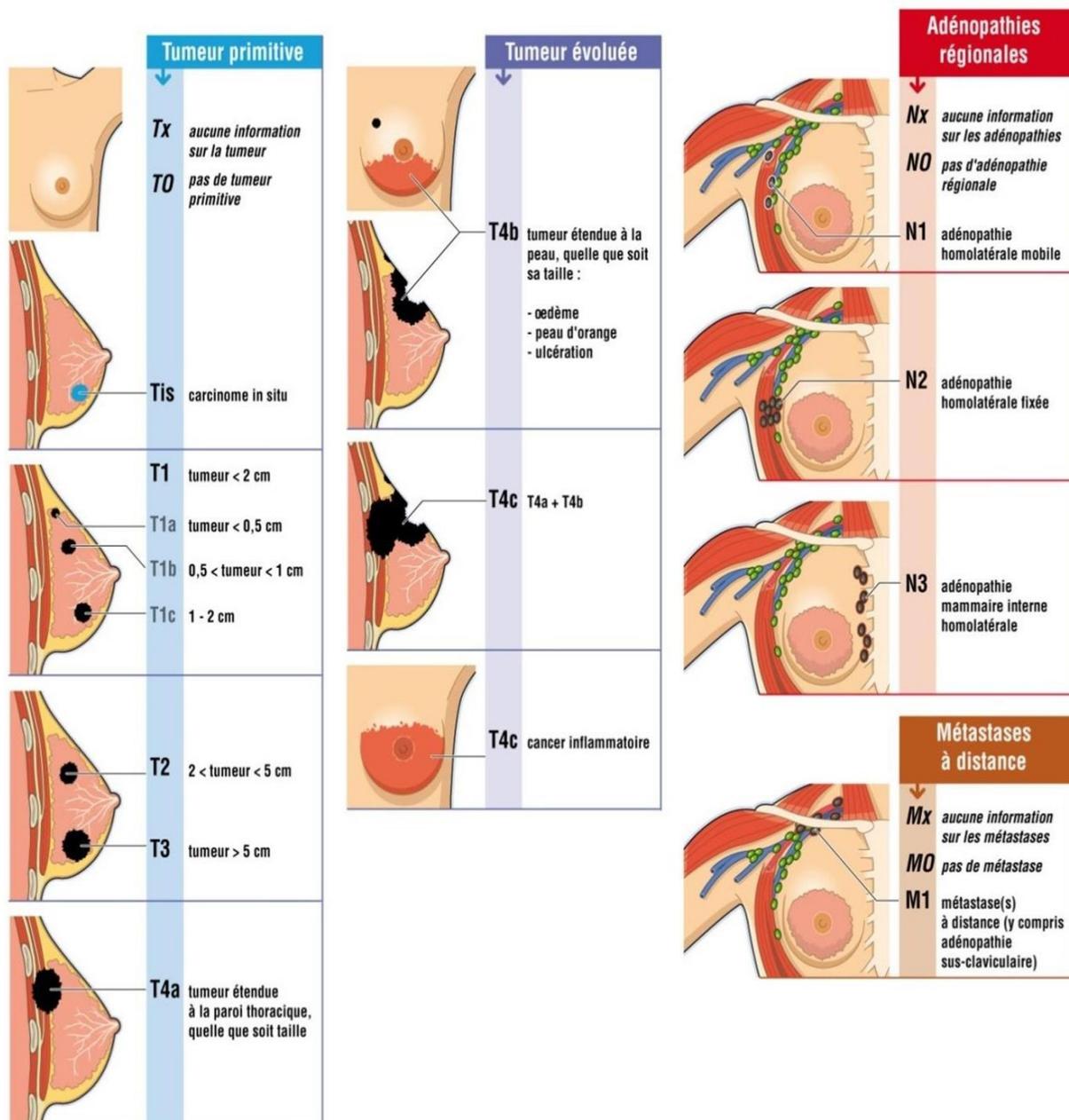


Figure 03: Classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) [33].

### 2.3.3. Classification moléculaire

La classification moléculaire des cancers du sein a été proposée la première fois par Sorlie et Pérou suite à l'étude d'éventuelles variations d'expression de 8102 gènes au niveau des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules de la glande mammaire [27]. Ceci a permis au final de classer les tumeurs mammaires en quatre sous-types moléculaires selon la protéine relative en surexpression, Luminal A, Luminal B, HER-2 et Triples Négatifs (**Figure 04**).

#### 2.3.3.1. *Le sous -Type Luminal A et B*

Ils sont définis par une expression du récepteur des œstrogènes (ER) et la progestérone (PR) et aucune expression pour HER-2. Ils sont appelés « luminaux » car ils partagent certaines similitudes avec le profil d'expression génique de la lignée cellulaire luminale [34].

- **Luminale A**

- Surexprime la cyclin D1 et présente des mutations dans la PIK3CA,
- Caractérisé par un faible taux de prolifération (Ki-67 bas),
- Majoritairement de bas grade au diagnostic avec un pronostic relativement bon.

- **Luminale B**

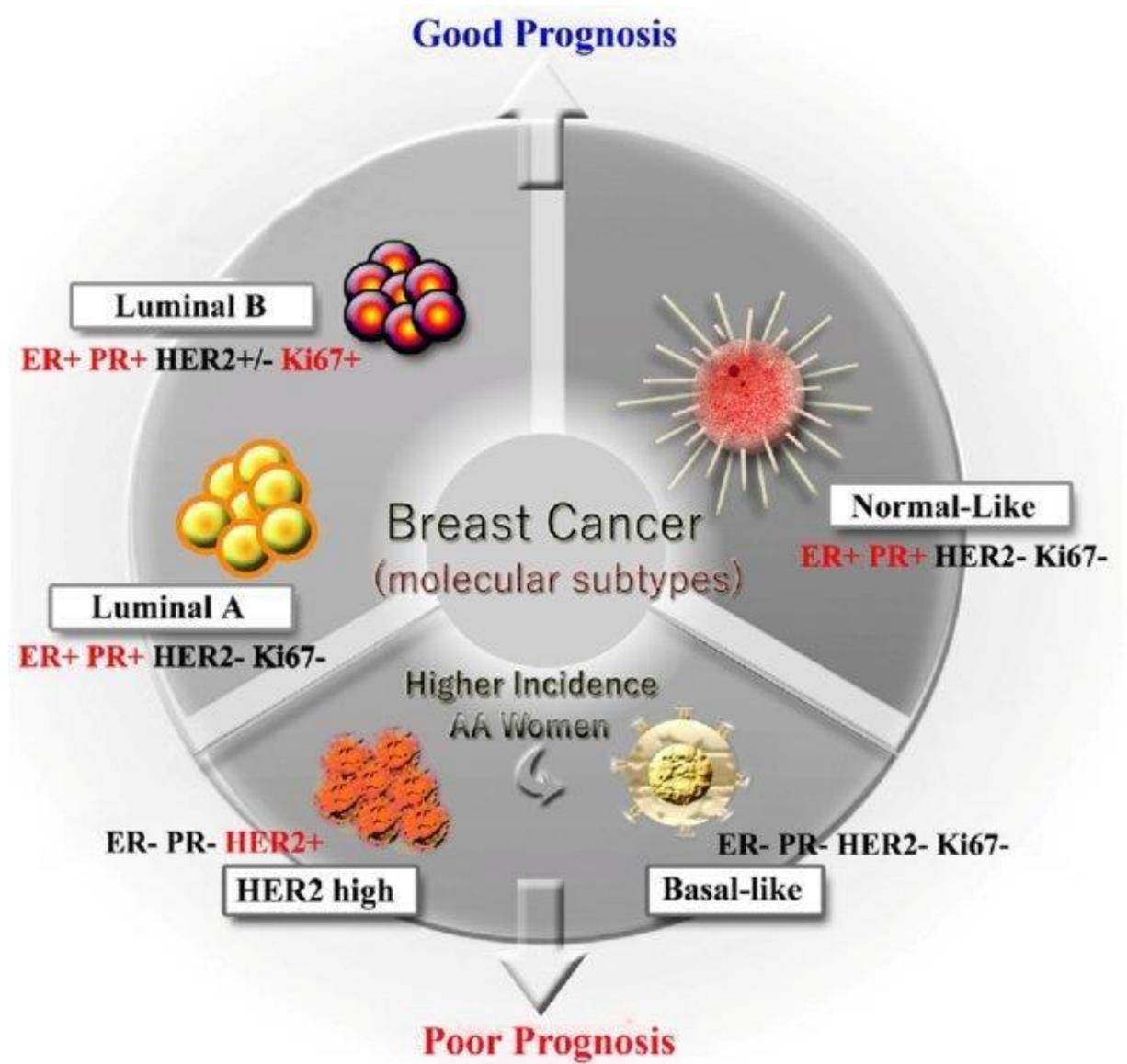
- Caractérisé par une surexpression et des mutations dans le gène TP53 et PIK3CA.
- Diagnostiqués avec un grade plus élevé par rapport aux lumineale A.
- Généralement présente un bas grade, et associés à un pronostic plus sombre.

#### 2.3.3.2. *Le sous- Type HER-2 positif*

Ce groupe est le plus souvent défini comme incluant toutes les tumeurs HER-2+. Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des canalaire infiltrant de grades II et III. Leur pronostic est défavorable [35].

### 2.3.3.3. *Le sous- Type Basal (Triplet Négatif)*

Les tumeurs de type basal ou basal-like sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules Myoépithéliales. Les tumeurs ont un phénotype particulier et reproductible : Récepteurs aux estrogènes (RE) -, HER-2-, expression d'au moins un marqueur de Cellules basales (CK5/6, EGFR) [36].



**Figure 04** : Classification moléculaire du cancer du sein [37].

## 3 Etiologie et épidémiologie du cancer du sein

### 3.1. Facteurs de Risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Un éventail de facteurs internes et externes contribue à la promotion de la maladie, Parmi ces facteurs :

- **Âge précoce des premières menstruations et la ménopause**

La survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. En 1896, George Thomas Beatson observe la régression d'un cancer du sein après castration chez deux femmes de 33 ans et 40 ans et constate que chez la femme, les ovaires étaient le siège d'une cause favorisant la survenue du cancer. En effet, l'âge aux premières règles détermine le moment où les ovaires commencent à fabriquer les hormones stéroïdiennes (œstrogène et progestérone) et ce, jusqu'à la ménopause où cette production cesse [38]. Un âge tardif à la ménopause (>55ans) est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein. Le fondement biologique de ces associations correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires [39].

- **La première grossesse tardive**

L'effet de l'âge à la première grossesse, est lié à un phénomène associé. Une grossesse menée à terme provoque la différenciation terminale de l'épithélium mammaire. Les cellules ont alors une activité proliférative plus réduite. Une première grossesse tardive allonge donc la longue période d'immaturité cellulaire facilitant l'action délétère de carcinogénèse mammaire [40].

- **Les Facteurs génétiques**

Les gènes BRCA1 et BRCA2 étant impliqués à différents niveaux de la carcinogénèse, et notamment dans la réparation des lésions de l'ADN et dans la régulation du cycle cellulaire [41]. Un effet carcinogène des œstrogènes plus important chez les porteuses d'une mutation du gène BRCA1 et/ou BRCA2 que dans la population générale peut être envisagé. Un risque relatif (RR) de développer un cancer du sein pour toute forme

de parenté égal de 1.9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et quand la maladie touche un parent proche [38].

La mutation d'autres gènes (P53, PTEN, STK11, ATM et le gène PALB2) peut également être liée à un risque accru de développer un cancer du sein ainsi que d'autres tumeurs [41].

- **Le traitement hormonal substitutif (THS)**

Augmentation du risque de cancer du sein consécutive à la prise de traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause ce risque en fonction du type de traitement utilisé, de la voie d'administration, de la durée, du délai entre la ménopause et le début du traitement, de l'âge et des autres facteurs de risque individuels [42].

- **Les facteurs alimentaires**

L'association entre une alimentation riche en viande ou en produits laitiers et le risque d'avoir un cancer du sein est controversé. La consommation de graisse animale, principalement à partir de viande rouge avant la Ménopause est associée à un risque accru de cancer du sein [24].

- **L'alimentation et l'obésité**

L'effet le plus net est celui de la quantité de calories absorbées : plus elle est élevée, plus le risque augmente ; il peut ainsi être multiplié par 1,5 ou 2 pour les consommations les plus élevées, régime riche en graisse ou en protéines animales, alcool. La faible consommation de fruits et de légumes sont également suspectées d'augmenter le risque, alors que l'exercice physique régulier serait protecteur [39].

- **Contraception orale**

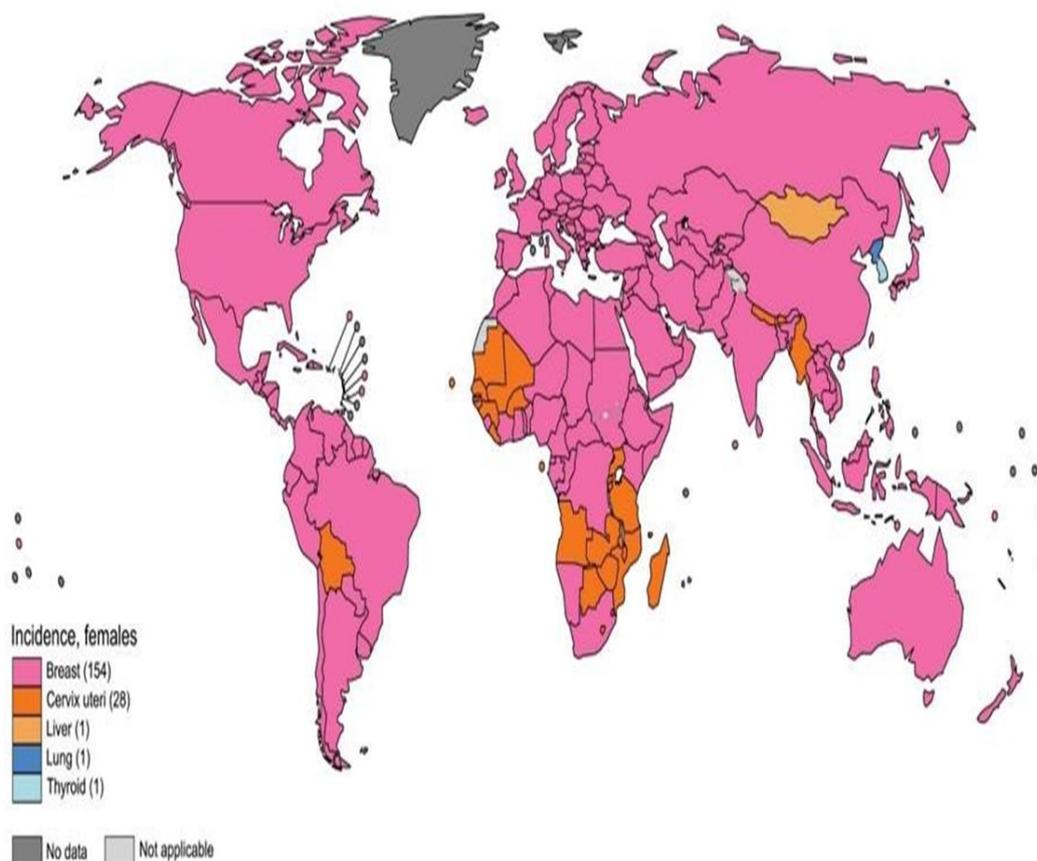
Il existe une légère augmentation du risque chez les femmes sous contraception orale, augmentations qui perdure 10 ans après l'arrêt. Le mode de contraception orale, l'âge de début, la durée de prise ne semblent pas influencer le risque [39].

### ▪ Facteurs environnementaux

Les radiations ionisantes, l'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein les années ultérieures. Ce risque est lié à la dose cumulée d'irradiation et à l'âge de la femme [43].

## 3.2. Épidémiologie du cancer du sein

C'est le deuxième cancer le plus répandu dans le monde et de loin, le cancer le plus fréquent chez la femme (**Figure 05**). 2,26 millions de nouveaux cas de cancer du sein sont enregistrés chaque année représentant 25% de tous les cancers [44]. Il est plus courant dans les pays les plus ou moins développés et de plus en plus fréquent dans les régions en développement où la majorité des cas sont diagnostiqués à des stades avancés [45].



**Figure 05 :** Incidence des cancers chez la femme [44].

En 2020, 2,3 nouveaux cas du cancer du sein ont été enregistrés dans le monde, dont 1 femme sur 12 développe un cancer du sein au cours de sa vie [46]. Aux canadas, 27400 nouveaux cas ont été diagnostiqués alors qu'en France, 58500 nouveaux cas ont été diagnostiqués [47]. Cependant, le nombre de cas enregistrés au Maghreb est considérablement diminué par rapport à la France dont la Tunisie en 2017 avec 2200 nouveaux cas diagnostiqués et en Algérie ou 11000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec environ 3500 de décès [48].

#### ➤ Incidence du Cancer du sein dans la wilaya de Constantine

Selon l'association d'aide aux malades du cancer, en 2014, l'incidence du cancer du sein a été estimée au 39,38 nouveaux cas pour 100000 femmes âgées de plus de 15 ans (**Tableau 02**) [49].

**Tableau 02** : Incidence brute du cancer chez la femme dans la wilaya de Constantine [50].

Année	Tous les cancer	Dont cancer du sein
2013	1115.82	38.22
2014	119.33	39.38
2015	122.95	40.53
2016	126.67	41.80
2017	130.51	43.07

## 4 Dépistage et diagnostic

Le diagnostic est fondé sur l'examen clinique, une mammographie bilatérale et l'échographie. Une mammographie de diagnostic est indiquée dès qu'une image suspecte ait été identifiée sur un cliché de dépistage ou dès qu'il existe une lésion palpable. Le diagnostic pathologique est absolument nécessaire et est obtenu par biopsie, éventuellement guidée par l'imagerie [51].

## **4.1. Les examens d'imagerie**

### **4.1.1. La mammographie**

C'est un examen radiologique réalisé à l'aide d'un appareil spécialement conçu, le scéno-graphe comportant une source de rayons X adaptée à la radiologie des tissus mous et un système de compression du sein [52]. La mammographie est le meilleur examen pour détecter tôt un cancer du sein. En effet, cet examen permet de détecter la présence d'une masse anormale bien avant qu'une douleur ne soit ressentie et même si l'examen clinique est normal. En particulier, la mammographie peut détecter des zones de micro- calcifications, qui même s'ils sont souvent bénins, peuvent parfois révéler un cancer [53].

### **4.1.2. L'IRM**

L'examen de l'IRM du sein complet, donne des informations abondantes sur la nature et le stade de la maladie. Il permet l'analyse des creux axillaires et détecte les atteintes ganglionnaires : perte du hile, contours irréguliers, épaisseur corticale inhomogène, asymétrie en nombre ou en taille des ganglions par rapport au creux axillaire controlatéral [53].

### **4.1.3. L'échographie mammaire**

Une échographie s'avère indispensable pour préciser le diagnostic. En outre, l'échographie présente l'avantage de pouvoir réaliser simplement et rapidement une cytoponction sous contrôle visuel [52]. Elle augmenterait la sensibilité de la mammographie seule à plus de 90%. Elle retrouve une lésion échogène mais hétérogène ou hypoéchogène avec un grand axe oblique ou vertical. Elle est indiquée en cas de lésions palpable. Elle est demandée en complément avec la mammographie afin de préciser la nature liquidienne ou tissulaire d'une opacité mammographique [20].

## 4.2. Diagnostic anatomopathologique

Le but est de réduire la fréquence d'une chirurgie inutile de lésions bénignes et une meilleure prise en charge des lésions malignes (type de chirurgie, ganglion sentinelle, traitement adjuvant) [25].

### 4.2.1. La cytoponction

S'effectue avec des aiguilles selon le type d'image, le volume du sein, la profondeur de la lésion et les habitudes du praticien. Elle est particulièrement indiquée pour le drainage des kystes et des abcès [20]. Les prélèvements percutanés des lésions mammaires sont donc de plus en plus souvent pratiqués. Ces derniers se sont longtemps limités à une cytoponction, qui permet une analyse cellulaire de la lésion [54]. En fait, au-delà de la possibilité d'informer très rapidement la patiente sur la nature bénigne ou maligne de sa lésion mammaire, la cytoponction à l'aiguille fine permet aussi d'effectuer un "tri" très rapide et efficace des images indéterminées ou suspectes [55].

### 4.2.2. La microbiopsie mammaire

Elle a été jugée nécessaire pour les patients ayant des lésions évocatrices de malignité mises en évidence par le couplé mammographie/échographie du sein [56]. Elle utilise un pistolet automatique à ressort avec une aiguille et permettent d'obtenir des fragments hémicylindriques de 15 mm en moyenne et de 10 à 20 mg [57]. Les indications de la microbiopsie mammaire sont principalement [56].

- Un cas où le suivi s'avérerait difficile.
- Un désir d'une réponse rapide concernant la nature de la masse.
- L'existence d'antécédents familiaux ou personnels de cancer du sein

### 4.2.3. Macrobiopsie par aspiration

Il s'agit là d'une nouvelle technique effectuée à l'aide d'une aiguille et permettant de réaliser des prélèvements multiples en barillets et de retirer une zone d'environ 10mm de diamètre et de 15 à 20 mm de long. Cette technique permet de véritables exérèses

de certaines zones (microcalcifications en particulier) mais multi fragmentaires. Le taux de malignité des interventions réalisées sous anesthésie générale en particulier en présence de Microcalcification [58].

***Trastuzumab***

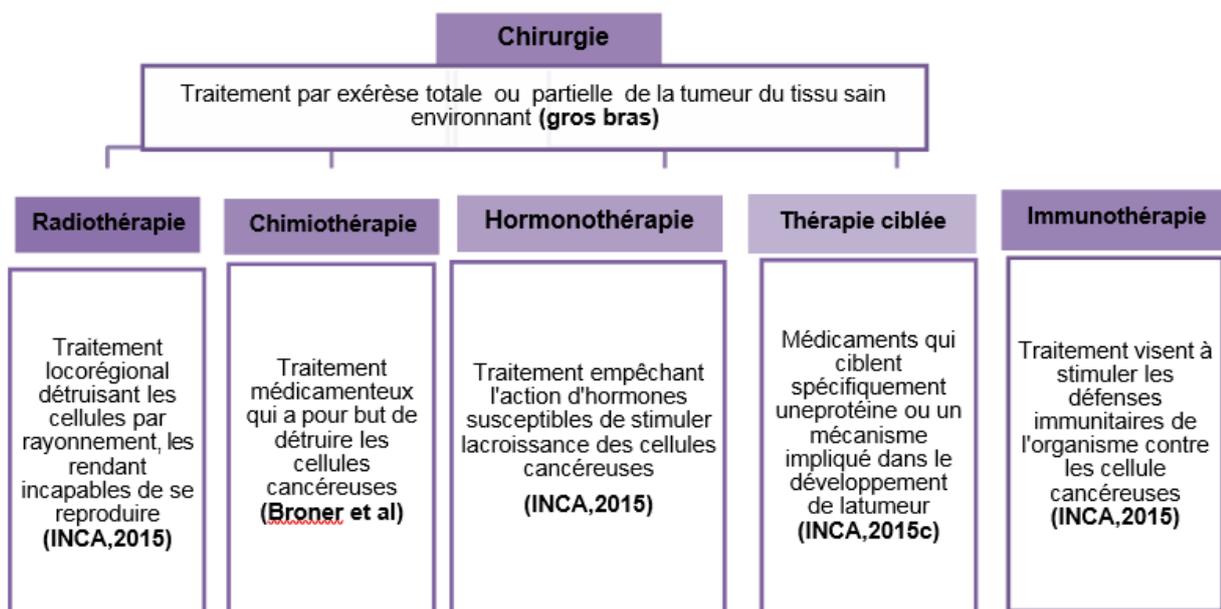
***HERCPTIN***

# CHAPITRE 02

## Trastuzumab ‘HERCEPTIN’

### Généralités

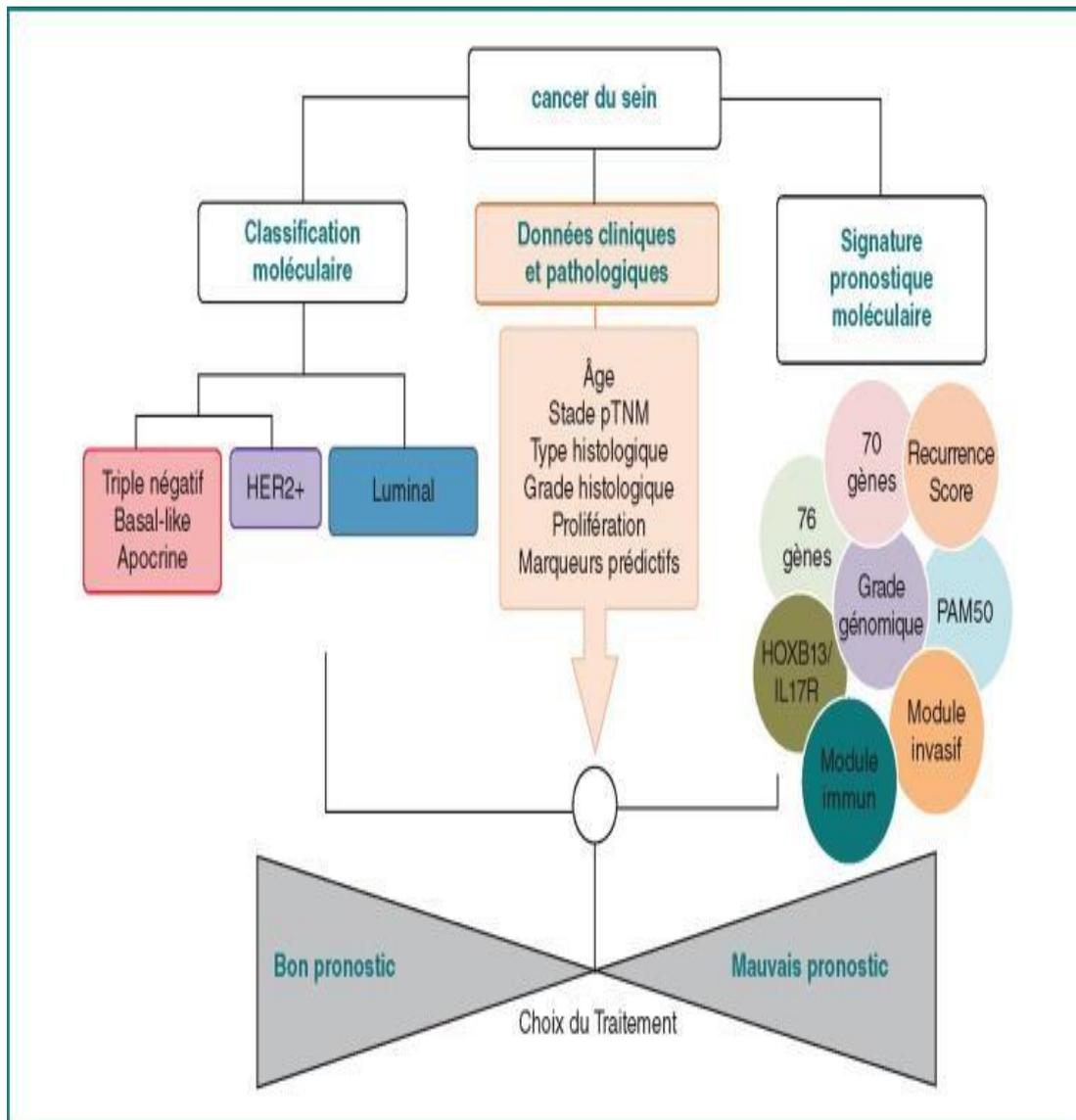
Différents types de traitement peuvent être utilisés pour traiter un cancer du sein : la chirurgie, la radiothérapie, l’hormonothérapie, la chimiothérapie, l’immunothérapie et les thérapies ciblées, ces différents traitements peuvent être utilisés seuls ou, plus souvent, en association (**Figure 06**) [59].



**Figure 06** : Les différentes démarches thérapeutiques dans le cancer du sein [60].

Différentes démarches de prise en charge thérapeutique sont envisagées pour les malades du cancer du sein, on note le traitement néoadjuvant, le traitement

adjuvant, et le traitement métastatique (**ANNEXE III**) [61]. Cependant, le choix du traitement dépendra des caractéristiques tumorales (récepteurs hormonaux, HER-2) et des traitements déjà reçus. La durée des traitements est évaluée régulièrement selon l'efficacité observée cliniquement et par les examens d'imagerie (**Figure 07**) (**ANNEXE IV**) [62].



**Figure 07** : Modalités du choix du type du traitement [63].

Nous nous intéressons dans ce travail aux thérapies ciblées, plus particulièrement aux thérapies anti-HER-2. Dont les thérapies ciblées représentent la catégorie des traitements utilisés pour bloquer des mécanismes biologiques spécifiques des cellules tumorales afin de limiter la prolifération et la progression de la tumeur [64].

## **5 Thérapie ciblée**

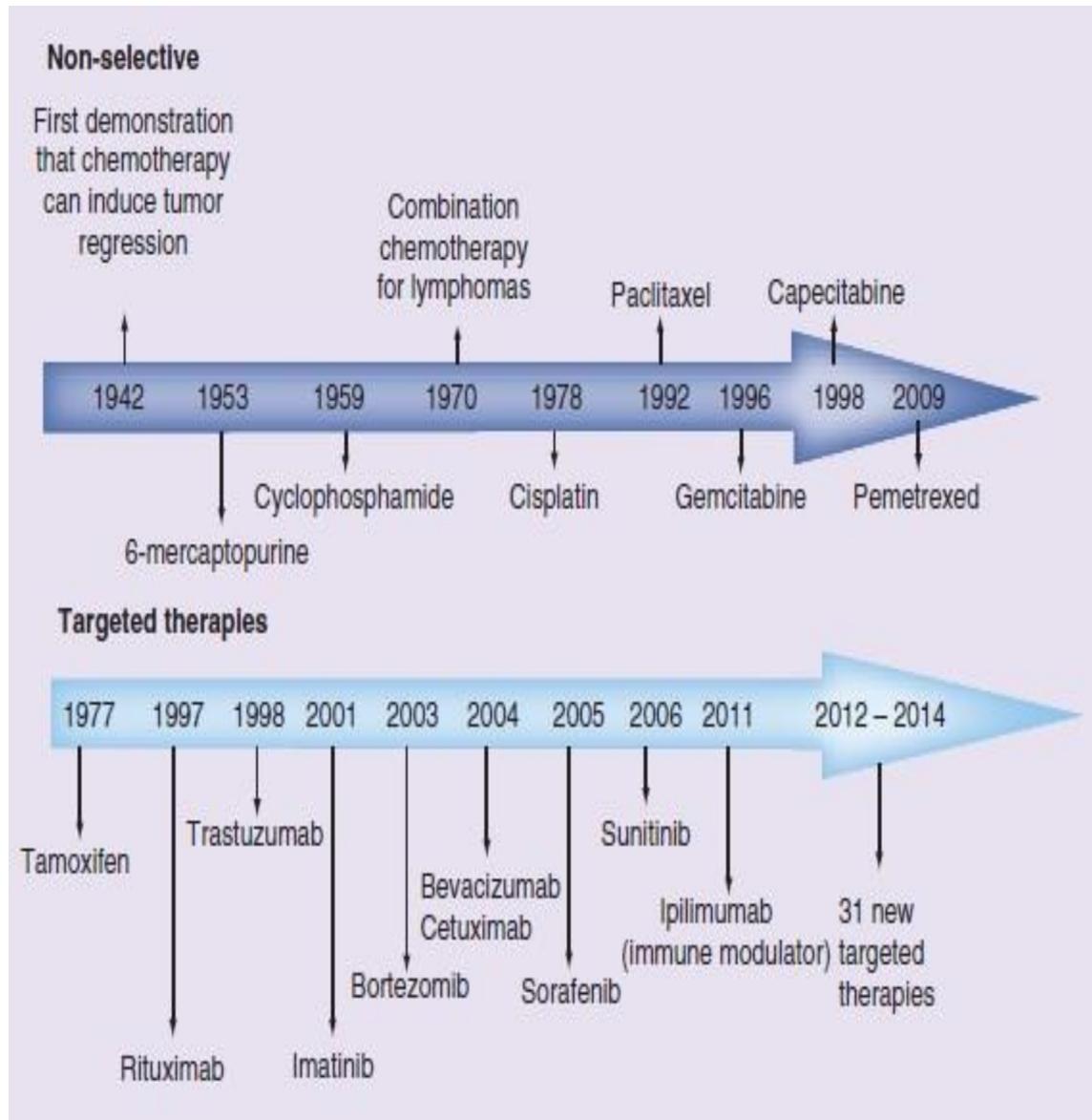
### **5.1 Historique et définition**

Au fil des années, une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans les cancers a permis de développer des traitements spécifiques dits « ciblés ». Il s'agit de traitement qui amènent théoriquement à une plus grande efficacité et qui limitent relativement les effets secondaires [65]. Ils ont pour but de proposer des traitements plus appropriés au profile moléculaire et génétique de la tumeur des patients atteints du cancer. De plus, les thérapies ciblées agissent spécifiquement sur les cellules tumorales et limitent les dommages provoqués sur les cellules normales [66]. Aussi, ils permettent de bloquer la prolifération et la dissémination de la tumeur. Cependant, l'indication de ces traitements est limitée à un sous-groupe de population des patients atteints du cancer.

Différents agents chimio-thérapeutiques ont été développés entre les années 1950 et 1960 en ciblant des enzymes spécifiques impliquées dans les voies de synthèse des acides nucléiques, notamment le 6- mercaptopurine et 6-thioguanine [67]. Cependant, Ces métabolites anti-cancéreux n'appartiennent pas à la thérapie ciblée car ils sont incapables de distinguer la cellule normale de la cellule cancéreuse, en effet ils ciblent plutôt des processus qui se déroule fréquemment au niveau des cellules cancéreuses tel que la répllication de l'ADN et la division cellulaire par rapport à la cellule normale [68].

Dans ce contexte, les thérapies ciblées sont restreintes aux médicaments capables d'inhiber la fonction des molécules et des voies spécifiques exprimées ou activées au niveau des cellules cancéreuses [69]. En effet, les cellules cancéreuses dépendent de

ces molécules et les différentes voies de signalisation impliquées dans la survie et la division cellulaire [70] (**Figure 08**).



**Figure 08 :** Diagram de l'évolution des traitements anti-cancéreux. Entre 1942-2009 développements des traitements non sélectifs. 1977-2014 développements de la thérapie ciblée [71].

La première thérapie ciblée développée était le TAMOXIFEN (ICI 46474) dont son principe d'action est d'inhiber la prolifération des cancers du sein surexprimant les récepteurs d'œstrogène (ER+) via le blocage de ces récepteurs et leur activité transcriptionnelle [72]. La deuxième innovation dans le traitement du cancer du sein est la découverte d'un sous type surexprimant le récepteur HER-2/neu à des taux très élevés et sensible à l'inhibition de la fonction de ces récepteurs [73]. Le premier anticorps monoclonal est l'HERCEPTIN (trastuzumab) qui a été approuvé pour traiter 15–20% de HER-2+ du cancer du sein [74]. En effet, l'introduction du trastuzumab (Herceptin®) a été une véritable révolution pour les patientes atteintes du cancer du sein surexprimant le HER-2[75]. Contrairement à la cellule normale, où sa fonction dépend de l'activation de différentes voies de signalisation, les cellules cancéreuses sont généralement associées à des voies distinctes comme l'activation des oncogènes ou la perte des gènes suppresseurs de tumeurs [76].

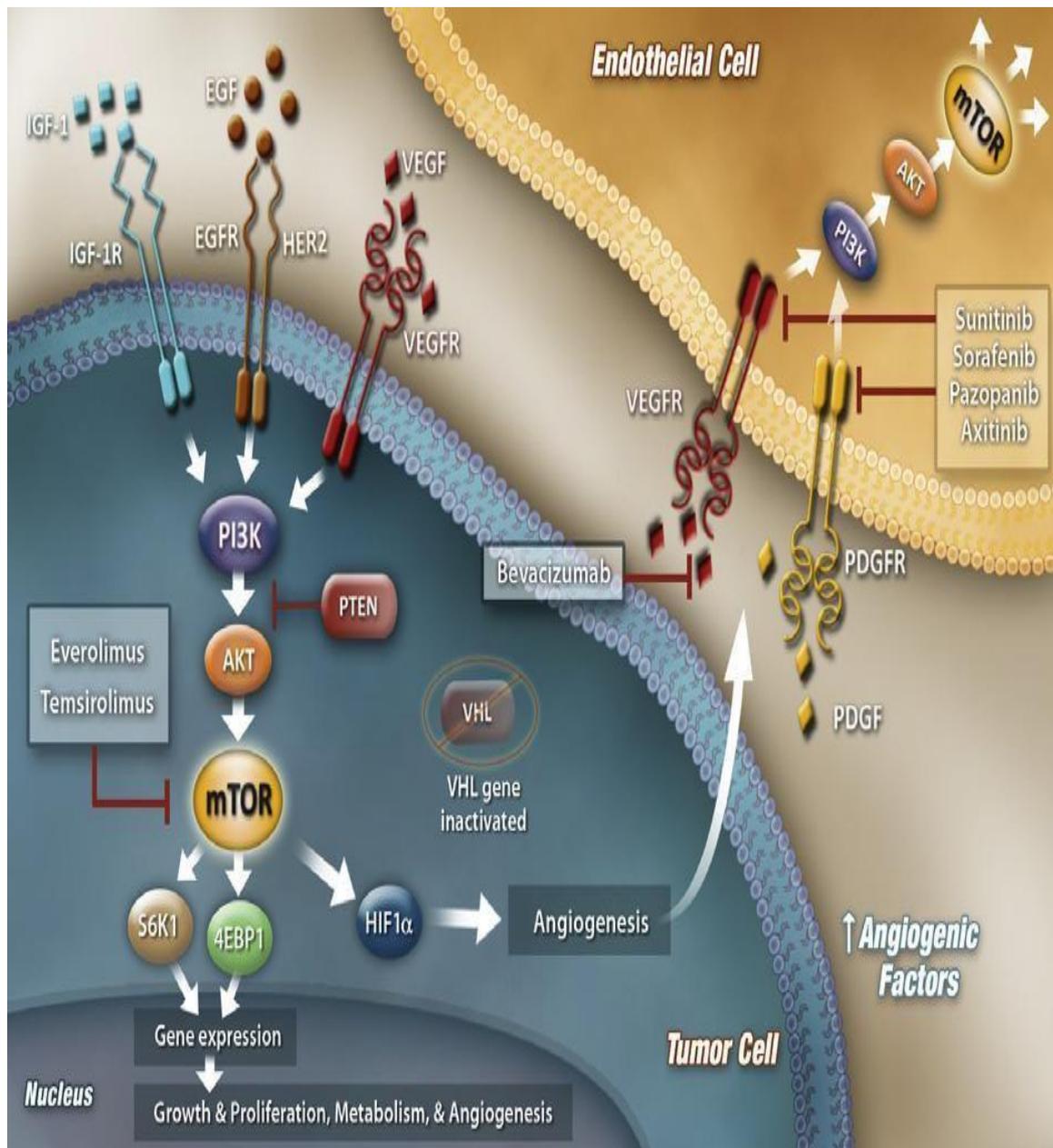
## 5.2 Types de thérapies ciblées

Certaines thérapies ciblées sont capables de s'attaquer précisément à ces perturbations. Leur action consiste à bloquer la transmission de certaines informations au sein des cellules qui les conduisent à se diviser et à se proliférer de façon anarchique [77]. Les thérapies ciblées peuvent agir à différents niveaux de la cellule [78] (**Figure 09**) :

- 1 Sur les facteurs de croissance (qui sont des messagers déclenchant la transmission d'informations dans une cellule), Les anti-angiogénique (VEGF).
- 2 Sur leurs récepteurs (qui permettent le transfert de l'information à l'intérieur de la cellule) HER-2.
- 3 Sur des éléments à l'intérieur des cellules.

Dans le cancer du sein, l'utilisation des thérapies ciblées dans le traitement de ce type de cancer inclus, les anti- HER-2 qui agissent au niveau du domaine extracellulaire du récepteur HER-2 ; le trastuzumab, et le pertuzumab, et du T-DM1,

l'inhibiteurs de mTOR par l'évérolimus, et l'action intracellulaire du lapatinib au niveau du dimère HER-2/HER1 et l'action anti angiogénique sur les VEGF via l'utilisation du bévécizumab [79].



**Figure 09** : Schéma récapitulatif des mécanismes d'action des thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du cancer du sein [79].

### 5.2.1 Les anti-HER-2

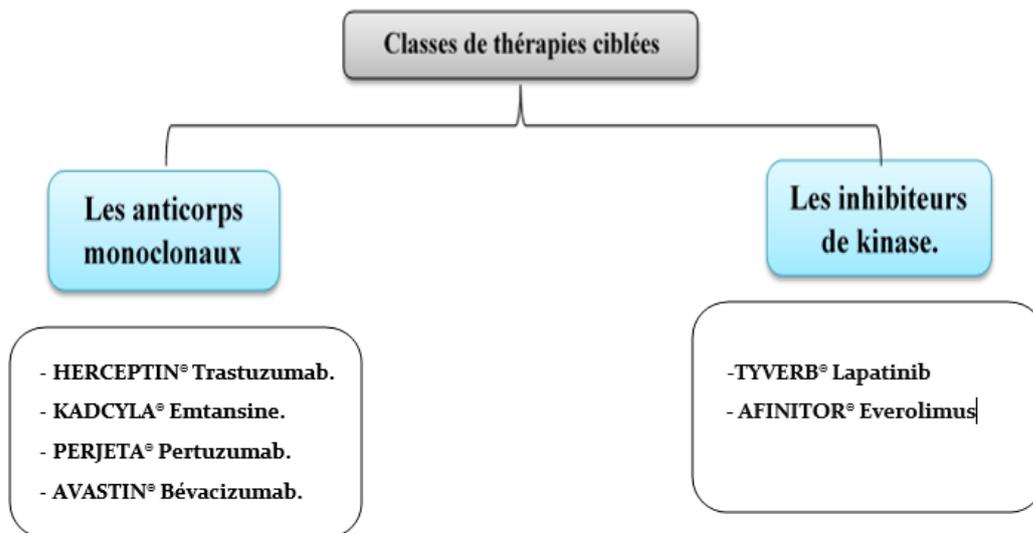
HER-2 est une protéine naturellement présente dans l'organisme. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire. Quand une cellule devient cancéreuse, il peut arriver que le nombre de récepteurs HER-2 présents à sa surface augmente anormalement. Cette augmentation favorise la croissance des cellules. Les récepteurs HER-2 sont la cible des inhibiteurs extracellulaires (trastuzumab) ou intracellulaires (lapatinib). Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre le récepteur HER-2. Il se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de la protéine HER-2. La liaison du trastuzumab à HER-2 empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire inhibant la prolifération des cellules tumorales surexprimant l'HER-2 [80].

### 5.2.2 Les anti-angiogéniques

Les anti-angiogéniques sont des molécules qui s'opposent à l'angiogenèse (formation de néovaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant), essentielle pour approvisionner la tumeur en oxygène et nutriments. Seul le bévacizumab (Avastin®) est actuellement indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique seul ou en association. Ce dernier est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se fixe au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), facteur clé de l'angiogenèse. En interagissant avec le VEGF, il inhibe la liaison de ce dernier à ses récepteurs endothéliaux (VEGFR1 et 2) et bloque la formation de nouveaux vaisseaux autour de la tumeur. Ainsi, les cellules cancéreuses se trouvent privées d'oxygène et de nutriments, ce qui ralentit la croissance tumorale [80].

### 5.3 Classification des médicaments de thérapies ciblées

Les thérapies ciblées peuvent être classées selon leurs modes d'action en deux grandes classes (**Figure 10**) [81]. Le tableau ci-dessous résume les différents médicaments et leurs modes d'action (**Tableau03**) [82].



**Figure 10 :** Les différentes classes de thérapies ciblées [81].

**Tableau 03** : Les différents médicaments de la thérapie ciblée [82].

<i>DCI</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Mode d'action</i>	<i>Modalité d'administration</i>	<i>Mécanisme d'action</i>
<b>Les anticorps monoclonaux</b>				
Trastuzumab	HERCEPTIN®	AC anti-HER-2	IV	-Inhibe la voie de signalisation de HER-2, bloque son activité tyrosine kinase par formation d'un dimère ou d'un tétramère de HER-2 -Neutralise les cascades de transduction ce qui limite la prolifération des cellules cancéreuses surexprimant HER-2.
jour	KADCYLA®	AC anti-récepteur HER-2	IV	-Inhibe les microtubules intracellulaires, permettant de bloquer le cycle cellulaire des cellules surexprimant HER-2, ce qui induit leur apoptose.
Pertuzumab	PERJETA®	AC anti-récepteur HER-2	IV	-Empêche de produire les signaux qui favorisent la croissance des cellules cancéreuses. -Inhibition des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes par deux voies majeures d'activation, la voie MAP (mitogen-activated protein) kinase et la voie PI3K (phosphoinositide 3-kinase). -Inhibition de la prolifération cellulaire et induit une apoptose.
Bévacizumab	AVASTIN®	AC anti-VEGF	IV	- Inhibe la fixation du VEGF à ses récepteurs FLT-1 (FMS-like Tyrosine kinase-1 ou VEGFR-1) et KDR (Kinase insert Domain protein Receptor ou VEGFR-2) au niveau des cellules endothéliales.
<b>Les inhibiteurs de kinase</b>				
Lapatinib	TYVERB®	Molécule inhibitrice des TK des récepteurs HER-2 et à l'EGF	PO	-Inhibe les voies MAP kinase et PI3K/AKT. -Inhibe l'activation de la voie IGF-IR.

## 6 Herceptin (trastuzumab)

Le trastuzumab (Herceptin®, Genetech) est le premier anticorps monoclonal humanisé approuvé par la FDA en 1998, développé pour le traitement des patients atteints du cancer du sein avec un statut HER-2 positif [83]. L'introduction du trastuzumab dans la prise en charge de ces patients dans des contextes métastatiques et adjuvants a considérablement amélioré leur pronostic [84]. Plusieurs essais cliniques ont montré que le trastuzumab améliore la survie globale (SG) en adjuvant et dans le cancer du sein métastatique [85,86], augmente la réponse pathologique complète (PCR) dans le cadre néoadjuvant [87].

### 6.1 Structure du HER-2 (Cible thérapeutique)

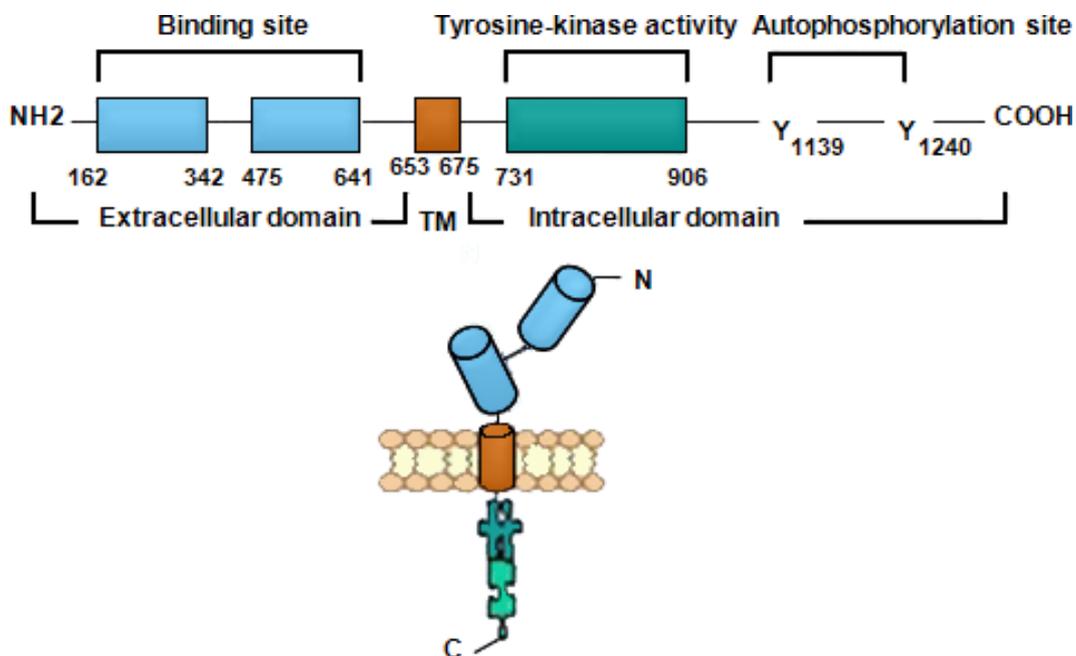
Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2/neu, ErbB2) est une glycoprotéine transmembranaire de 185 kDa codée par l'oncogène HER-2/neu situé sur le chromosome 17q 21 [88]. Il a été identifié la première fois en 1981, il appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) des tyrosines kinases épithéliales, qui comprend également trois autres récepteurs distincts : EGFR (ErbB1), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4) [89].

Les protéines de la famille EGFR sont toutes des protéines transmembranaires partageant une structure moléculaire de base commune : un domaine extracellulaire de liaison au ligand avec un amino-terminal, une seule région transmembranaire et un domaine cytoplasmique intracellulaire à activité tyrosine kinase (Figure 11) [90].

- **Domaine extracellulaire :** Le domaine extracellulaire se compose de quatre parties : deux domaines de liaison de ligand répétés (LD1 et LD2) responsables de la reconnaissance du ligand, et des séquences riches en cystéine (CR1 et CR2) fournissant un cadre pour orienter les régions LD. Celle-ci permettra aux différents ligands de pouvoir s'attacher au récepteur [91].

- **Domaine transmembranaire (TM) :** Sa composition lui confère une activité hydrophobe qui permet au récepteur de s'ancrer dans la membrane plasmique [92]. TM indique les courtes séquences s'étendant sur la membrane.
- **Domaine intracellulaire :** Le domaine intracellulaire peut être divisé en deux régions : un domaine catalytique tyrosine kinase (TK) avec des sites de phosphorylation et une queue carboxy-terminale (CT)[93].

Au sein de ces parties, les actions sont différentes. En effet, l'association de domaines permet de former un complexe dissymétrique. Il comprend un lobe séparé par un sillon où l'ATP et ses analogues pourront se fixer. D'autre part, la partie N terminale permet la fixation par l'ATP qui intervient lors des changements post-traductionnels. On trouve enfin la partie C-terminale qui se trouve à l'état inactif et possède une activité catalytique. Celle-ci permet à la boucle de recouvrir le sillon de fixation de l'ATP. C'est dans cette zone que la phosphorylation de tyrosine y est possible [94].



**Figure 11 :** Structure du récepteur transmembranaire erbB2 [90].

## 6.2 Fonctionnement de la protéine HER-2 (L'activation de l'HER-2)

Le HER-2 (Humanepidermalgrowth factor receptor 2) a été identifié comme un oncogène en 1985 qui stimule la prolifération des cellules cancéreuses[95]. C'est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. Il forme un dimère avec l'EGFR (HER-1). Ce qui induit la phosphorylation des résidus tyrosine menant à l'activation d'une cascade des voies de signalisation intracellulaire de la division et la prolifération cellulaire[96]. Le déclenchement de l'activation de l'HER-2 est par le mécanisme de dimérisation et quelques facteurs de transcription qui activent l'amplification (Figure 12).

### 6.2.1 Activation et phosphorylation du HER-2

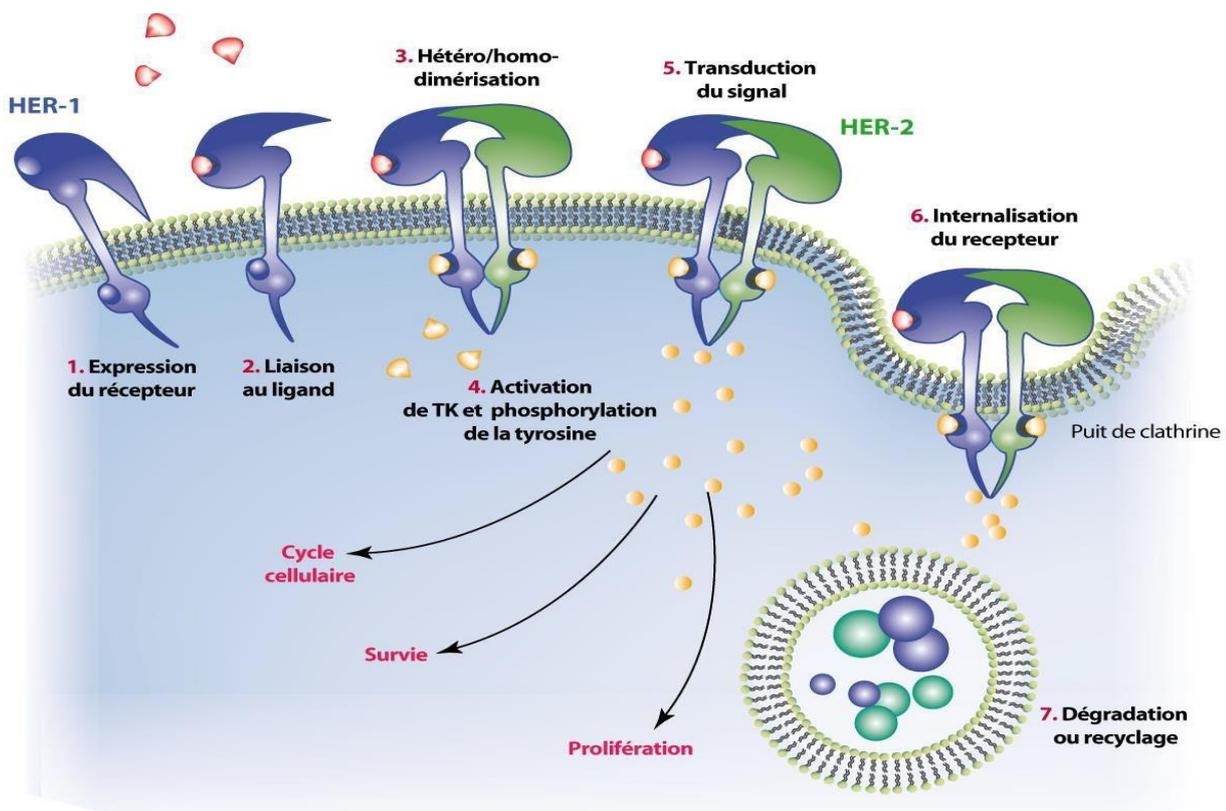
La phosphorylation est une activité post traductionnelle qui permet de réguler la formation de protéine. Elle est définie par l'ajout d'un groupement phosphate sur les résidus de thréonine ou de tyrosine avec une fonction hydroxyle OH où l'acide phosphorique peut venir se loger. Pour que les phosphorylations puissent se faire cela requiert des enzymes appelées : les kinases, parmi lesquelles on trouve des sérine/thréonine kinases ou des tyrosines kinases. Dans le cas de HER-2 ce sont des protéines ayant des résidus de tyrosine placés au sein du domaine intracellulaire [97].

La phosphorylation est importante dans la signalisation cellulaire. En effet l'ajout de ces phosphates activera la cascade de signaux intracellulaires (voie PI3K, ATK, mTOR, MAPK..). Lorsqu'il y a un stimulus sur la protéine kinase, l'échange d'ATP en ADP est possible et l'enzyme inactive devient ainsi active. L'ensemble de protéines kinases forme le kinome. A l'inverse des kinases, il existe d'autres enzymes qui auront une activité différente, ce sont les phosphatases qui s'hydrolysent libérant un groupement phosphate [98].

### 6.2.2 Dégradation du HER-2

L'activation des récepteurs RTK est contrôlée par le processus de dégradation qui permet le maintien de l'homéostasie. L'ubiquitination a un rôle extrêmement important dans ce processus, suggérant que la protéine Cbl d'un PM de 120kDa produit un proto-oncogène c-Cbl, peut activer les RTKs et induire l'ubiquitylation, l'endocytose et la dégradation lysosomale (**Figure 12**) [99].

“Cbl est composée de domaine TKB et un domaine RNG dans lequel on retrouve une région NH2 terminale et COOH terminale. TKB est composé de 4 hélices dont une liaison calcium EF et Src homology 2 SH2 reconnaissant et permettant la phosphorylation. RING peut recruter la conjugaison enzyme E2 ubiquitine et transfert l'ubiquitine à cbl. La protéine ubiquitine dépendante est utilisée par la cellule pour inactiver de façon irréversible la protéine” [97].



**Figure 12** : Etapes de Fonctionnement d'un récepteur HER [97].

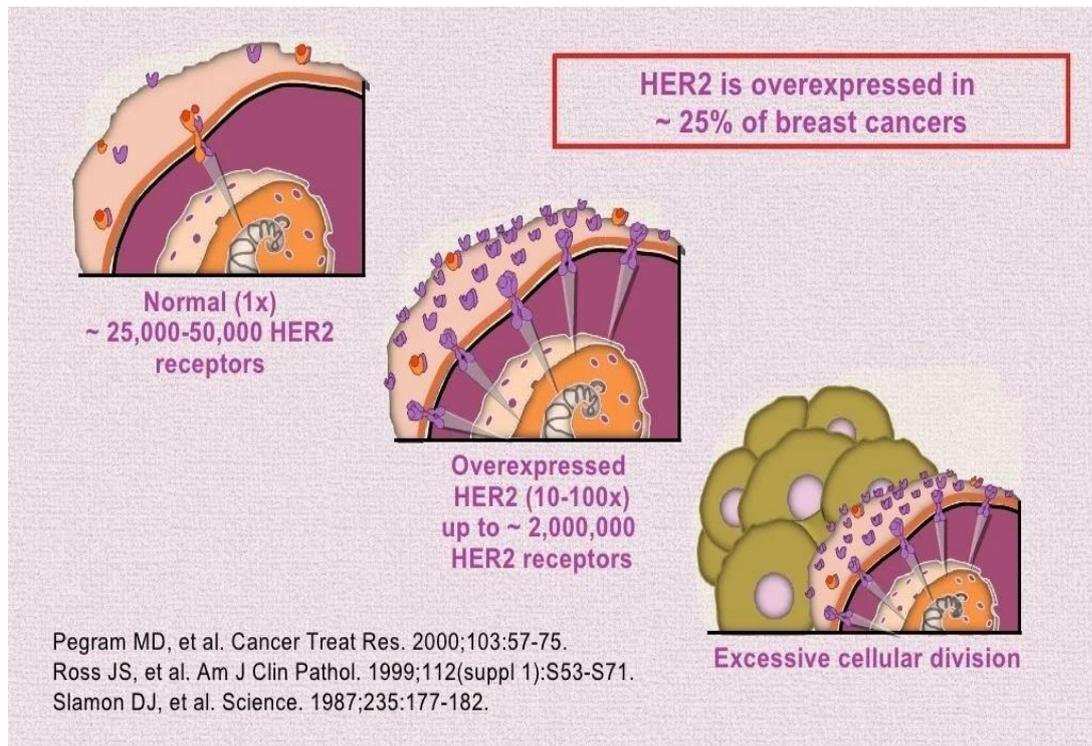
## 7 Relation HER-2 et cancer du sein

En 1987, Slamon a démontré qu'une surexpression du HER-2 est due à une amplification du gène codant pour cette protéine. Elle est associée à un facteur de mauvais pronostic dans les cancers du sein [100]. Le HER-2 joue un rôle important dans le développement du cancer du sein. Du fait que ce sont des récepteurs exprimés sur les cellules mammaires, et participent dans la régulation de la division cellulaire, réparation et développement des cellules du sein. Dans environ 10 à 20 % des cancers du sein, le gène HER-2 ne fonctionne pas correctement et fait trop de copies de lui-même (appelé amplification du gène HER). Tous ces gènes HER-2 supplémentaires indiquent aux cellules mammaires de fabriquer trop de récepteurs HER-2 (surexpression de la protéine HER-2). Cela fait que les cellules mammaires se développent et se divisent de manière incontrôlée [101].

En effet, Il existe de nombreuses altérations génétiques dans d'une cellule. Parmi ces différents mécanismes on trouve majoritairement une amplification de l'oncogène lorsqu'il s'agit de cancer du sein, elle est du type HER-2/neu. L'amplification correspond à la production de nombreuses copies supplémentaires. Elle permet de s'adapter à de nouvelles conditions environnementales [102]. L'amplification se fait principalement dans le cas où les cellules subissent une forte pression de sélection. Il existe des amplifications hétérogènes c'est-à-dire les zones amplifiées peuvent présenter quelques dizaines à plusieurs milliers de kilobases [103].

Par ailleurs, l'hyper-expression correspond à une activation de la transcription engendrant ainsi une surexpression de l'ARNm de HER-2 et de la p185 (protéine HER-2) [104]. Cette surexpression peut être due à une modification transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle sans amplification génique. Dans le cas de l'amplification génique, une forte activité mitotique est retrouvée lorsqu'une activation de transcription des cyclines D, complexe cycline E/CDK2 est notée.

Dans les cancers du sein, un nombre de copie du gène peut être de 25 à 50 copies et peut aller de 20 à 100 sous forme repliée jusqu'à 2 millions récepteurs exprimés à la surface de la cellule [105]. Le HER-2 est surexprimé dans 25% du cancer du sein (Figure 13) [106].



**Figure 13:** Surexpression du HER-2 dans le cancer du sein [107].

## 7.1. Voie de signalisation

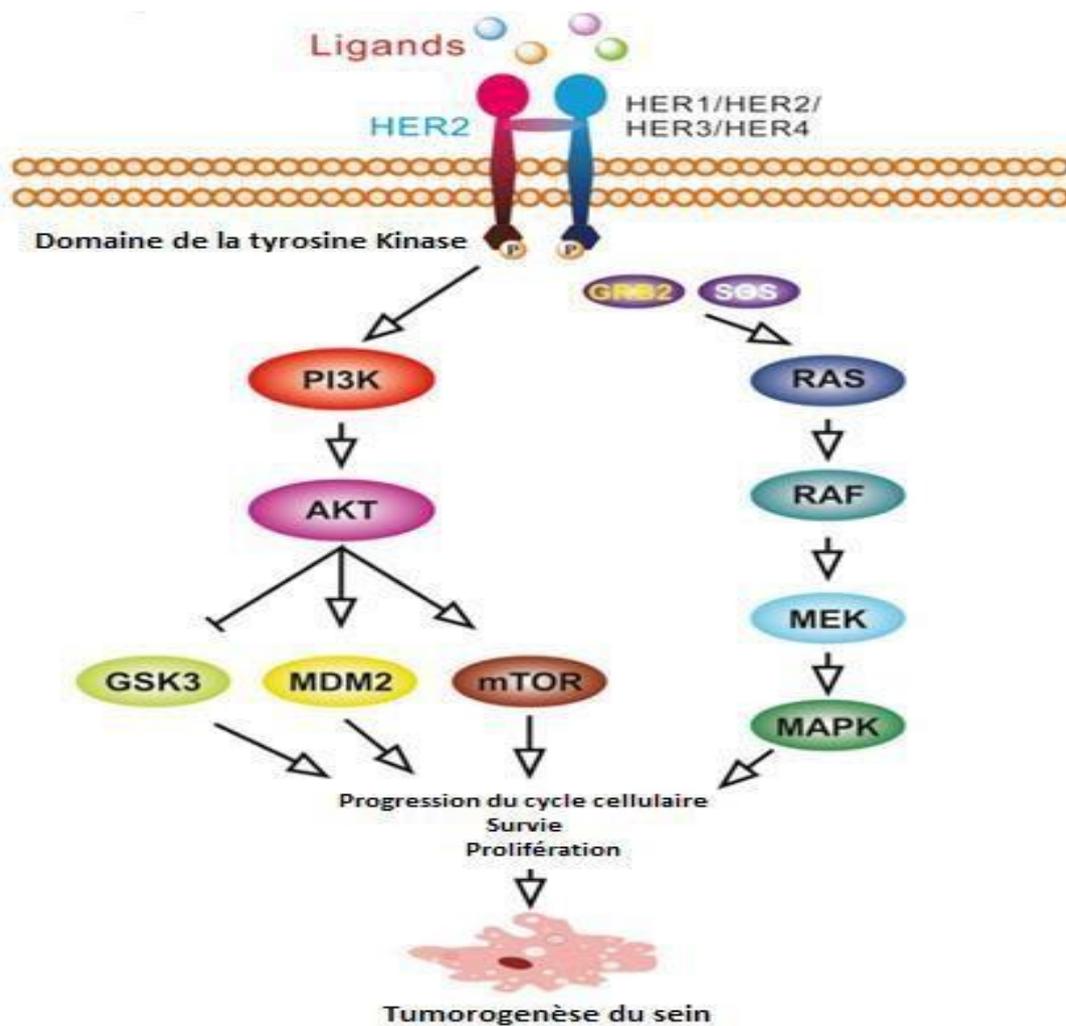
Il existe de nombreuses voies de transduction du signal, par lesquelles la cellule cancéreuse amplifie le signal du HER-2/neu, favorisant le développement et la propagation de la tumeur. Parmi les voies de transduction du signal, la Voie des PI3K AKT mTOR, Voie des MAPK.

### 7.1.1. Voie des PI3K AKT mTOR

La PI3K est une protéine hétérodimérique à activité kinase. Au sein de cette protéine on retrouve à la fois une activité régulatrice liée à la p85 PIK3R1 portant le domaine SH2 permettant de reconnaître les phosphotyrosines de RTK activées et d'autre part, une activité catalytique par la p110 PIK3CA avec l'activité lipide kinase liée à l'activation de la protéine adaptatrice IRS1 ou 2 phosphorylée par IGF1R et reconnue par SH2 de p85[109].

L'activation du récepteur par le biais de ces facteurs, permet une transduction de signaux intracellulaires. Il existe deux régulations extrinsèques comme la voie des PTEN (phos-phatase and tensin homologue deleted on chromosome ten) et la régulation par phosphatase. Lorsque la PI3K est activée, le substrat de PIP2 est phosphorylé pour former le PIP3, qui permet donc la phosphorylation de lipide membranaire. Le PIP3 formé est ainsi en capacité de se lier à AKT -qui est une protéine- et qui sera phosphorylé en PDK1 par la sérine thréonine kinase phosphatidylinositol3 dependent kinase 1[110]. De plus, la voie des PI3K est liée à la mTOR qualifiée de sérine thréonine kinase permettant un contrôle de croissance et apoptose (connue sous le nom FKBP RAP/ FRAP se liant à FKB12) (**Figure 14**). Lorsque la voie de signalisation est activée, un grand nombre d'activités seront mises en jeu : induction et inhibition des Bad FKHR, activation IKK inhibant l'apoptose, inhibition GSK3 arrêtant le cycle cellulaire et l'activation mTOR activant elle-même la traduction et l'activation NDM2 inhibant la p53 qui induit l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN [111].

Le récepteur de facteur de croissance épidermique (HER-2/Neu, autrement appelé c-ERBB2), membre de la famille EGFRs, est un récepteur à la tyrosine kinase constitué d'un domaine de liaison au ligand extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire [113].



**Figure 14 :** Voie de signalisation de HER-2[112].

La forme active de l'HER-2 considéré comme un récepteur orphelin<sup>52</sup>, forme des dimères avec d'autres molécules, ce qui lui confère la capacité d'affecter de nombreuses fonctions cellulaires. Sa liaison au ligand et sa dimérisation stimulent la phosphorylation des résidus de la tyrosine dans les domaines intracellulaires de HER-2, ce qui résulte en l'activation de plusieurs voies de signalisation en aval, telles que les voies kinase activées par le mitogène (MAPK) et la voie de phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) (**Figure 15**). Ces voies de signalisation sont fortement associées à la tumorigenèse mammaire [114].

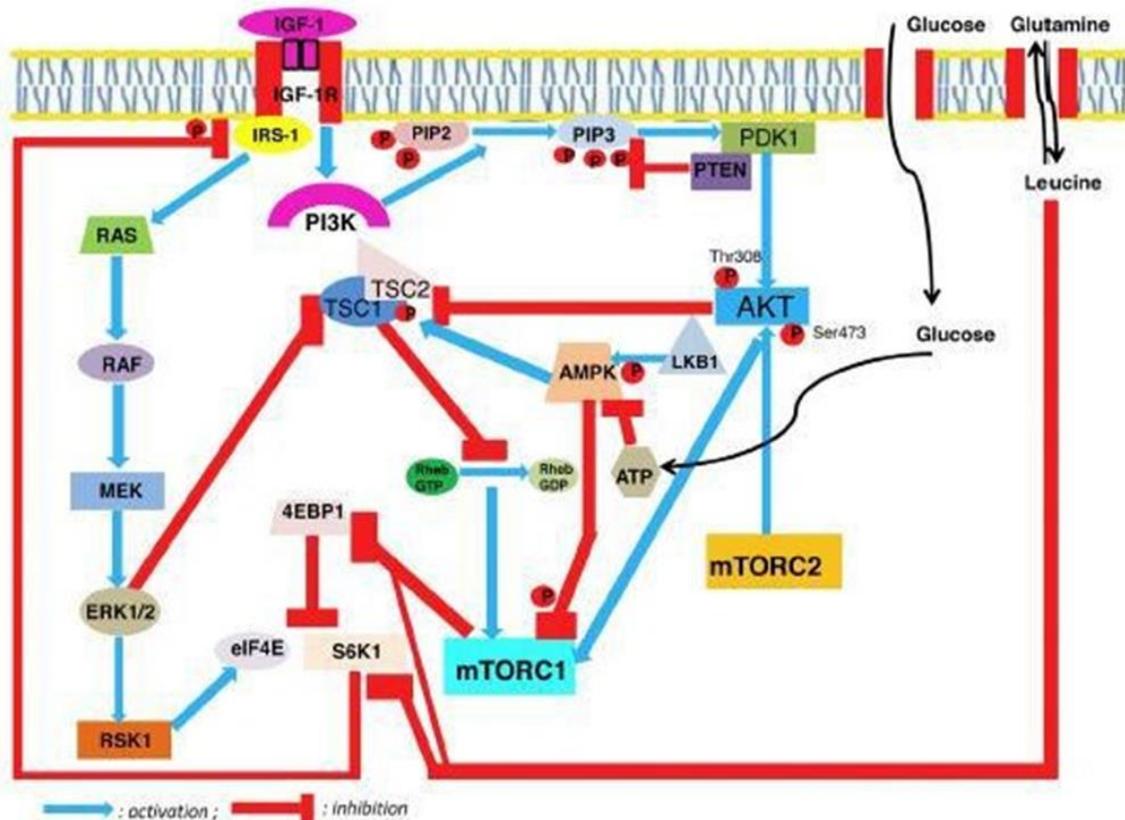
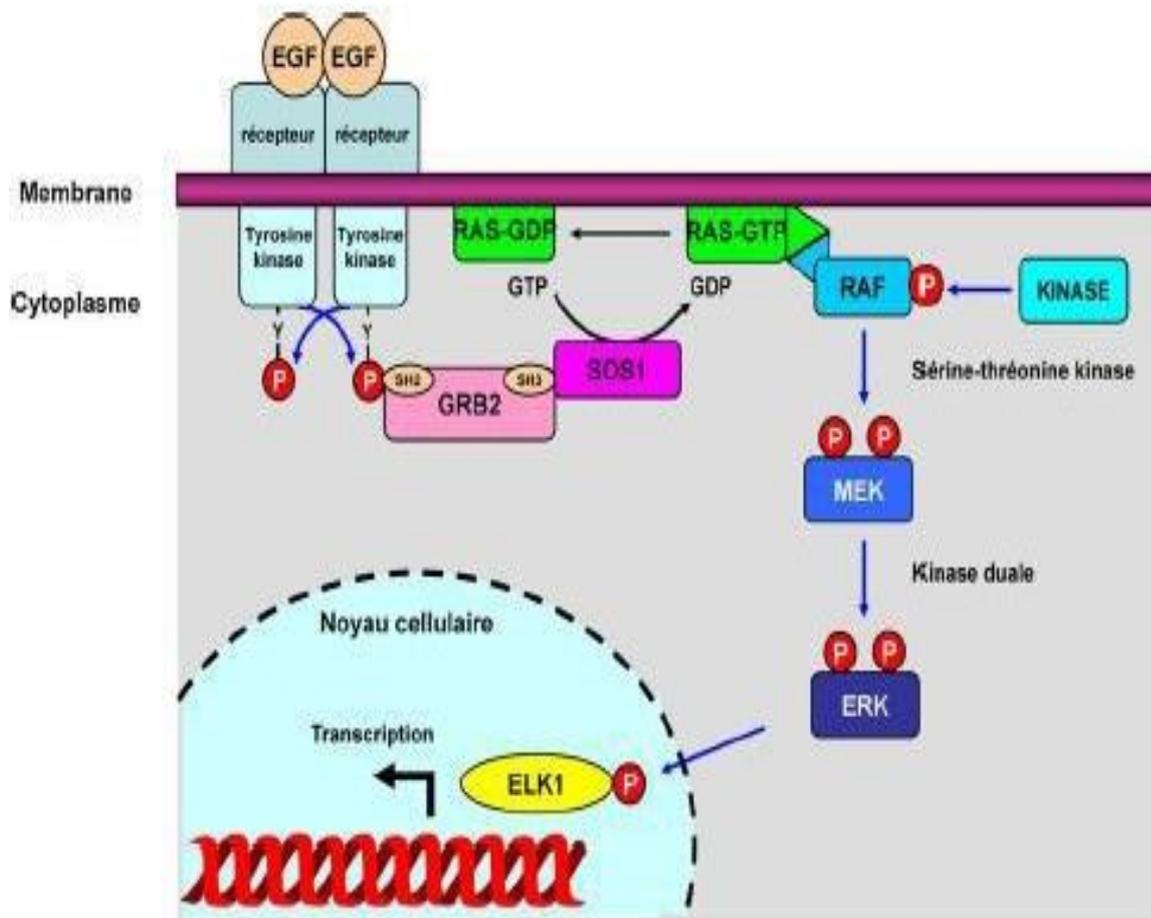


Figure 15 : Voie de signalisation PI3K [114].

### 7.1.2. Voie des MAPK

La protéine RAS appartient aux MAP3K Raf (A Raf, B Raf ou Raf1) qui peut notamment s'ancrer dans la membrane par l'intervention de nombreuses modifications post-traductionnelles, elle peut recruter RAF (protéine) pour être phosphorylée [115]. RAF phosphoryle MEK qui conduit à l'activation d'ERK puis ELK1. Ainsi du GTP est fixé à RAS permettant ainsi aux kinases d'activer MAP2K MEK1/2 pour activer à leur tour MAPK ERK1/2 par phosphorylation Thr et Tyr du motif ThrGluTyr[116]. Au final, l'ERK qui sera activée via ERK 1/2 peut phosphoryler la protéine Tau, Bcl2, P90, Bad... intervenant ou non dans la survie cellulaire. C'est par phosphorylation que les MAPK (MitogenActivatedProtein Kinase) sont activées par ajout de phosphate sur un résidu de protéine (comme pour les PTK) et sur résidu de tyrosine [117]. Dans un

premier temps, lorsque la phosphorylation se fait, il en découle une dimérisation du récepteur. Nous avons vu précédemment qu'il existe par ailleurs une activation de la voie des PI3K, mais que la protéine GRB2 qui est une protéine adaptatrice, et par le biais de son SH2 reconnaît des tyrosines phosphates du RTK. C'est alors que des facteurs d'échange type GTP/GDP sont mis en place nommé SOS1 qui permettra au GDP de l'échanger contre un GTP au niveau de la protéine RAS [118] (**Figure 16**).

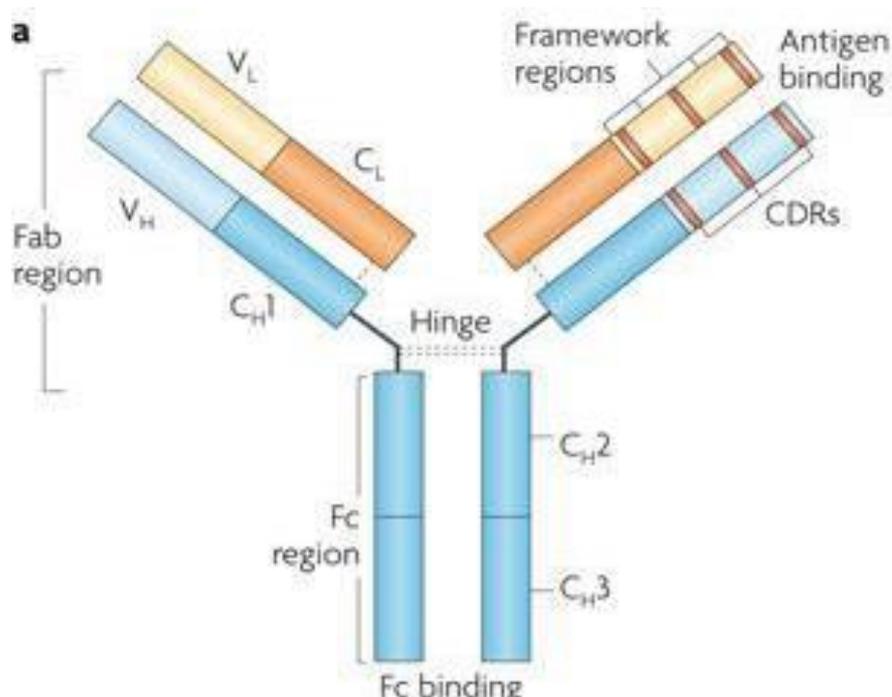


**Figure 16** : Signalisation cellulaire ; voie des MAPK [118].

## 8. Mode d'action d'HERCEPTIN

### 8.1. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont constitués de deux fragments Fab (Fragment antibody binding) complémentaires de l'antigène (différents d'un anticorps à l'autre) et d'un fragment constant (identique pour tous les anticorps d'une même espèce) permettant sa fixation sur les récepteurs membranaires (**Figure 17**) [119].

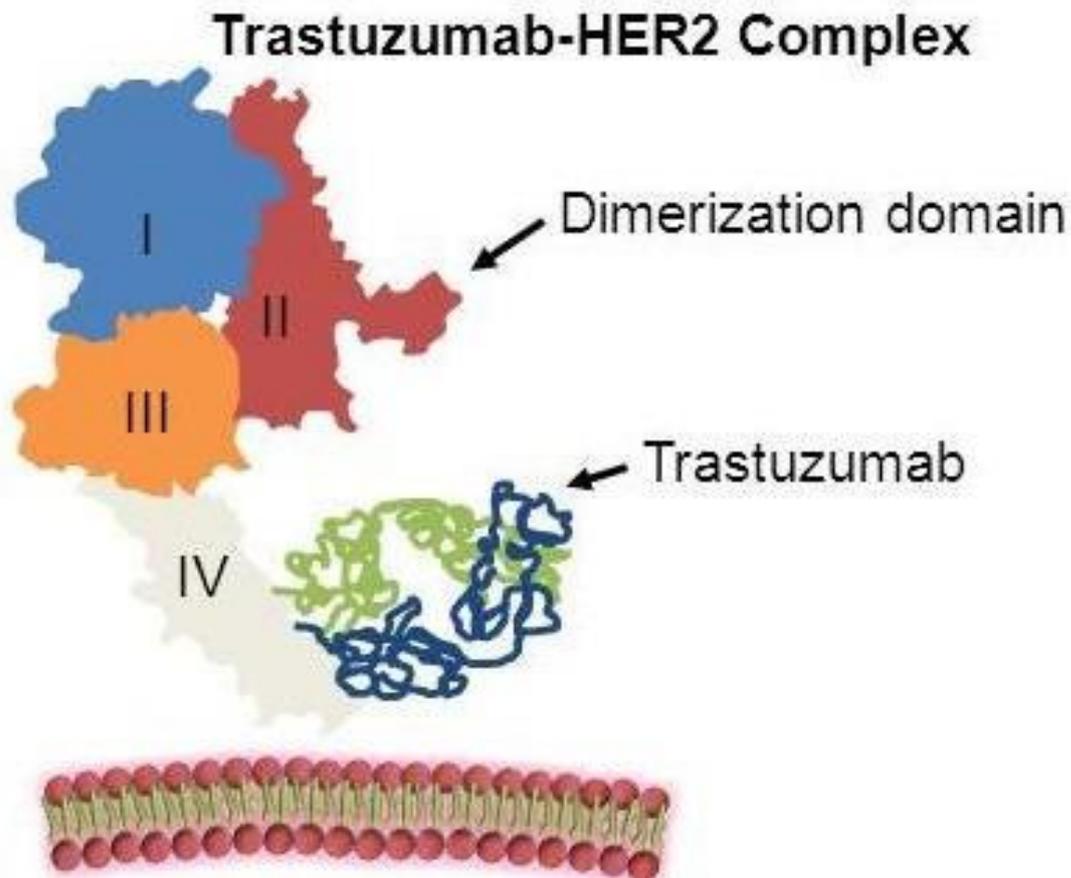


**Figure 17** : Structure d'un anticorps monoclonal de type IgG [119].

Les anticorps monoclonaux sont constitués de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes. Les deux extrémités correspondent à la partie variable tandis que le reste de la molécule correspond à la région constante. Les Fab sont les sites de liaison à l'antigène. Les CDR sont des régions hypervariables situées sur les Fab, ils déterminent la complémentarité de l'antigène avec l'anticorps [119].

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG 1 dirigé contre le domaine extracellulaire des récepteurs à activité tyrosine kinase

HER-2. Il se fixe plus précisément au sous-domaine IV du domaine extracellulaire de HER-2, bloquant ainsi la signalisation cellulaire en aval de ce dernier [120, 121] (Figure 18).



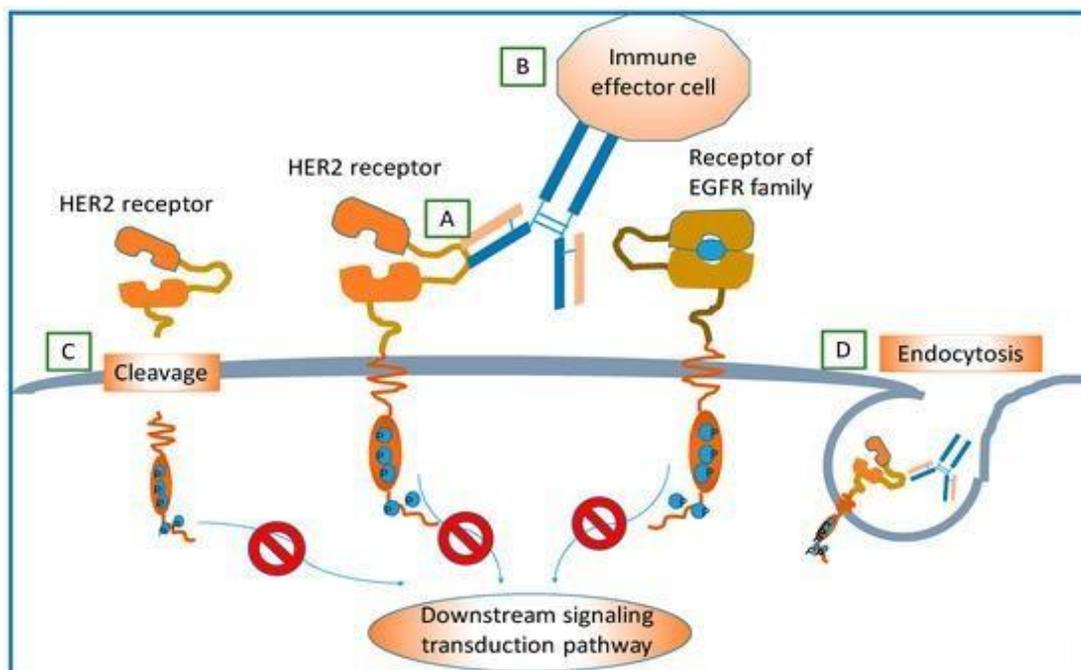
**Figure 18** : Site de fixation du Trastuzumab [122].

## 8.2. Mécanisme d'action anti tumoral

Les mécanismes par lesquels le trastuzumab exerce ses effets ne sont pas complètement clairs, Il agit principalement via (voir **Figure 19**) :

- La perturbation des voies de signalisation en aval,
- L'inhibition du clivage de l'HER-2 ;favorisantl'endocytose des récepteurs HER-2[123,124].

Le mécanisme repose sur la prévention de la formation d'hétérodimères contenant HER-2. Ce qui entraîne la diminution de l'activation des voies de signalisation en aval du récepteur, du fait de l'internalisation du récepteur et à sa dégradation par un système d'enzymes protéolytiques [125]. Il présente également un mécanisme d'action immunologique de type ADCC, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Qui agit via la reconnaissance et l'interaction du fragment Fc de cette IgG avec le domaine Fc  $\gamma$  du récepteur des cellules immunitaires de type cellules Natural Killer (NK), macrophages ou monocytes, conduisent à l'activation de ces cellules et donc à la lyse des cellules tumorales [125, 126].



**Figure 19 :** Mécanismes d'action potentiels du trastuzumab ciblant le récepteur HER-2[123].

(A) Blocage de la dimérisation de HER-2 et d'autres récepteurs EGFR ; (B) Rôle de la réponse à médiation immunitaire dépendante des anticorps ; (C) La liaison du trastuzumab et de HER-2 peut empêcher le domaine extracellulaire de HER-2 de se cliver ou de se détacher, ce qui inhiberait d'avantage les transductions de signalisation en aval et favoriserait l'apoptose cellulaire ; (D) Endocytose du récepteur HER-2 conjugué au trastuzumab [123].

### **8.3. Modalités d'indication et métabolisme de l'HERCEPTIN**

Dans les années 80, l'introduction de l'HERCEPTIN (Trastuzumab) dans le cancer du sein positif a révolutionné le traitement des cancers, du fait que ce sous-type moléculaire était connu par son agressivité. En effet, le pronostic s'est amélioré très rapidement grâce à l'utilisation des traitements ciblés. Après d'excellents résultats en situation métastatique, l'Herceptin® a amélioré la survie des patientes avec un cancer en stade précoce. Les études auxquelles ont participé plus de 13.000 patientes ont montré que l'ajout d'Herceptin® à la chimiothérapie standard diminuait le risque de rechute de 40%. En oncologie, il n'y a actuellement aucun autre anticorps monoclonal qui a donné de tels résultats [124].

#### **8.3.1. Mode d'administration du Trastuzumab**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui vise spécifiquement le récepteur HER-2. Il est administré en perfusion par voie intraveineuse (IV) ou en administration sous-cutanée (SC). Le traitement par le trastuzumab en voie IV débute à une dose de charge qui se donne en 90 minutes (125). Les doses ultérieures sont données en 30 minutes. Cependant, le trastuzumab en administration SC, c'est-à-dire injecté sous la peau, a été développé récemment. Cette méthode d'administration très aisée et rapide (2 à 5 minutes), ne nécessite pas de dose de charge et atteint une efficacité et une sécurité comparables à la forme IV (126).

#### **8.3.2. Motifs d'indication du trastuzumab**

Pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER-2 positif, le trastuzumab est donné durant 18 cycles toutes les 3 semaines. De cette manière, les chances de guérison ainsi que les chances d'éviter les rechutes sont optimisées. Le bénéfice est aussi supérieur si le traitement ciblé est débuté en même temps (traitement concomitant) que la chimiothérapie plutôt qu'après (séquentiel)[127].

Dans certaines situations, le trastuzumab, en association avec la chimiothérapie, est administré avant la chirurgie. Dans ce cas, le trastuzumab est ensuite poursuivi seul après le traitement chirurgical pour atteindre la durée requise de 18 cycles [128].

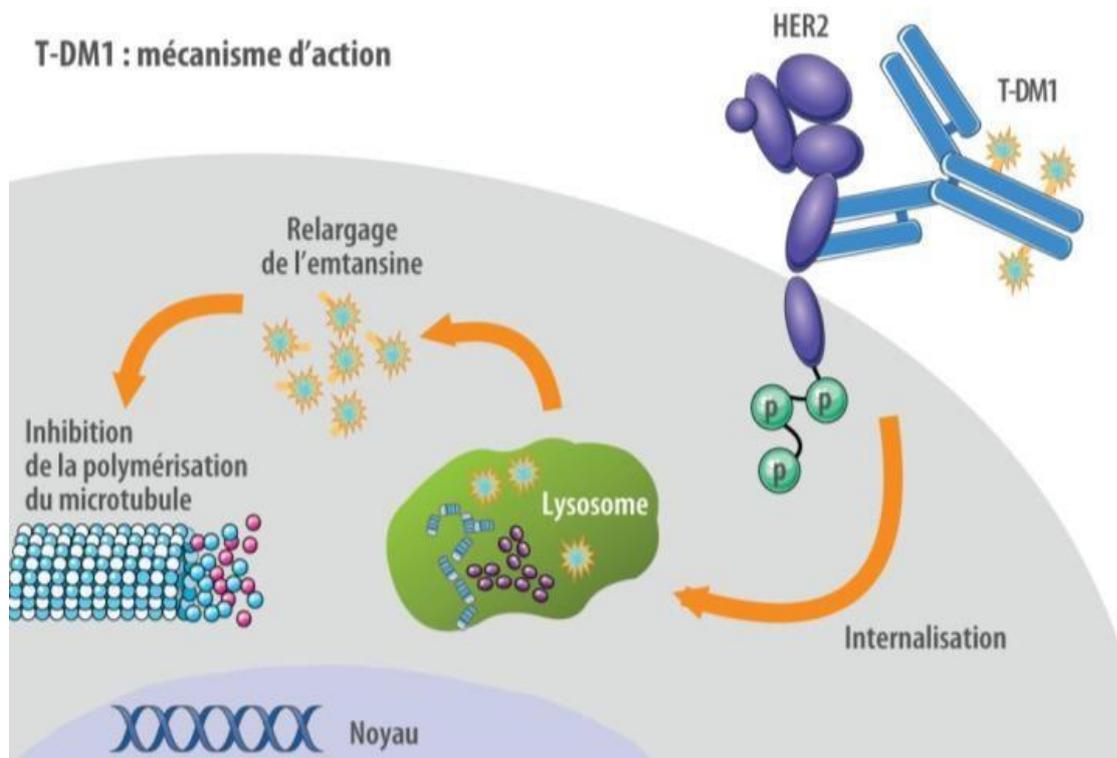
Si le cancer du sein est à un stade plus avancé, le trastuzumab est aussi utilisé en association avec d'autres traitements à différents moments de la progression de la maladie. Dans ce cas, le traitement est poursuivi tant qu'il est efficace et qu'aucune progression ne survient [129].

#### 8.4. Métabolisme de l'HERCEPTIN

Le T-DM1 est un Médicament utilisé pour traiter certaines patientes atteintes d'un cancer du sein HER-2-positif qui ont déjà été traitées par le trastuzumab et un type de médicament anticancéreux appelé taxane. Il est également à l'étude dans le traitement d'autres types de cancer. Le T-DM1 contient un anticorps monoclonal appelé trastuzumab qui se lie à une protéine appelée HER-2, présente sur certaines cellules cancéreuses du sein. Il contient également un médicament anticancéreux appelé DM1, qui peut aider à tuer les cellules cancéreuses.

Le T-DM1 est un type de conjugué anticorps-médicament. Aussi appelé ado-trastuzumab emtansine et Kadcyla, résulte de la conjugaison du trastuzumab à un composé cytotoxique, inhibiteur de la polymérisation des microtubules dérivés de la maytansine, le DM1. Le trastuzumab et le DM1 sont associés par un agent de liaison (agent de liaison+DM1= emtansine). Le T-DM1 se lie aux récepteurs HER-2 à la surface de la cellule cancéreuse, il est ensuite internalisé par un mécanisme d'endocytose et relargue le DM1 à l'intérieur de la cellule par dégradation lysosomale. Le DM1 se lie aux microtubules et inhibe leur polymérisation, ce qui provoque un arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire (**Figure 20**). L'intérêt de cette association est d'améliorer l'efficacité du traitement en conjuguant l'activité ciblée anti-HER-2 du trastuzumab à un effet cytotoxique de type antiméiotique, tout en limitant la

toxicité. L'effet cytotoxique touche spécifiquement les cellules tumorales surexprimant l'HER-2 et épargne les cellules saines contrairement à un traitement cytotoxique standard [130,131].



**Figure 20 :** Mécanisme d'action du T-DM1[130].

Le T-DM1 se fixe au récepteur HER-2. Suite à cette liaison, le T-DM1 est internalisé par le biais du récepteur. Il y a ensuite une dégradation lysosomale conduisant à la libération intracellulaire de l'emtansine qui va alors exercer son effet antimitotique. D'après Blackwell K. et al., ASCO 2012.

***Chapitre 03 :***  
***Mécanismes de***  
***résistances et stress***  
***oxydatif***

# Chapitre 03

## Mécanismes de résistances et stress oxydatif

### 9. Mécanismes générales de la résistance tumorale

Plusieurs mécanismes de résistance aux traitements antitumorales ont été décrits. La cellule cancéreuse peut résister de différentes manières à l'effet d'une molécule thérapeutique, on cite les principaux modes de résistance de la cellule qui peuvent être soit via la création des altérations au niveau de la cible thérapeutique, ou une perturbation de l'activité de l'agent thérapeutique, ou par la modulation des systèmes de régulation du cycle cellulaire (**Figure 21**) [129].

#### 9.1. Blocage de l'activation de la cible thérapeutique

Elle peut agir via le blocage de l'activation des molécules nécessitant une phosphorylation ou, au contraire, la cellule peut inhiber l'agent thérapeutique [130].

#### 9.2. Modulation de l'expression de la cible thérapeutique

Une cellule tumorale peut moduler l'expression de la cible de l'agent anti-cancéreux [131]. Soit via l'inactivation de son inhibiteur, c'est le cas du 5FU pour lequel les cellules cancéreuses compensent l'inhibition de la thymidylatesynthase en augmentant sa production [132]. Ou en

créant des mutations au niveau de la cible, citant le cas des ITK Gefitinib ou le mécanisme de résistance à ce médicament était due à la mutation d'EGFR [133].

- Mécanisme d'élimination des toxiques (clairance du médicament) La cellule tumorale peut agir sur le mécanisme d'élimination des toxiques, favorisant ainsi l'élimination des médicaments administrés, a travers l'augmentation de l'expression des éléments intervenants dans ces mécanismes d'élimination, comme la surexpression des pompes d'efflux 'BCRP' décrite comme mécanisme de résistance à certains traitements chimio-thérapeutiques des tumeurs mammaires[134].

### **9.3.Cycle cellulaire et survie**

La cellule cancéreuse peut réprimer l'action des agents thérapeutiques au niveau cellulaire, par la régulation des mécanismes du cycle cellulaire en assurant sa survie. Elle peut optimiser les systèmes de réparation de l'ADN empêchant l'orientation de la cellule vers l'apoptose ou l'autophagie [135]. Ou en augmentant l'expression des signaux de survie cellulaire [136].

### **9.4.Voies de signalisations**

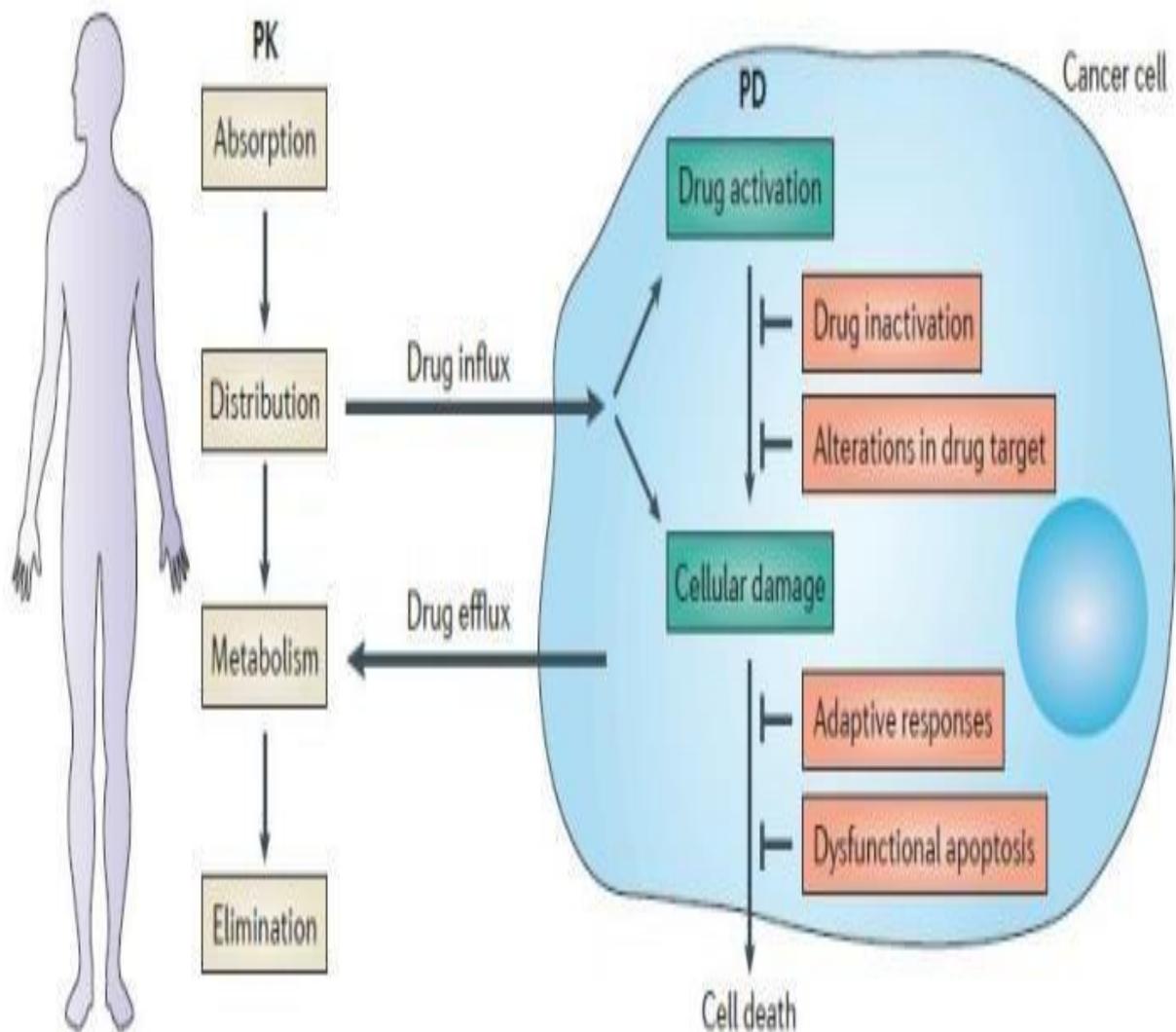
La cellule tumorale afin de limiter les dommages qui lui peuvent être engendrés par l'agent thérapeutique, module l'activation des voies de signalisation en compensant l'altération d'une voie ou favorisant l'activation d'une autre voie complémentaire [137].

C'est le cas par exemple des médicaments qui ciblent l'EGFR pour lesquelles les cellules peuvent augmenter l'activité d'un autre récepteur ou d'une autre protéine à activité tyrosine kinase qui aura une activité complémentaire à celle d'EGFR [138].

### **9.5.Le microenvironnement tumoral**

Il a été démontré que le microenvironnement tumoral pourrait développer des mécanismes de résistance aux cellules cancéreuses vis-à-vis différents médicaments anticancéreux. En agissant sur l'expression des intégrines capables de moduler les voies de signalisations telle que la voie PI3K/AKT, ou en favorisant les inhibiteurs du métalloprotéinase 1 (TIMP-1)[139].

Le microenvironnement est également riche en cytokines et en facteurs de croissance libérés par les cellules environnantes et qui peuvent agir de manière autocrine, paracrine et endocrine pour moduler les voies de signalisations touchées par les agents thérapeutiques. C'est le cas, notamment de HGF, FGF et la neureguline 1 (NRG1). Il a été démontré que ces cytokines pouvaient augmenter l'activation des voies PI3K/AKT/mTOR et MAPK, réduisant l'activité d'ITK [140].



**Figure 21** : Les différents mécanismes de résistance d'une cellule tumorale pour un agent thérapeutique (d'après Holohan, Van Schaeybroeck, Longley and Johnston) [141].

## 10. Mécanismes de résistance à l'HERCEPTIN

Malgré l'efficacité des thérapies ciblées, on constate dans certains cas, une résistance primaire (60 à 70% des cas) au traitement ou le développement de résistances acquises associée à un échappement thérapeutique observée en cas métastatique [142]. De nombreux travaux ont été réalisés afin de dévoiler et comprendre les mécanismes impliqués dans le développement d'une résistance au traitement à l'HERCEPTIN [143]. Décrypter les bases moléculaires de la réponse au traitement est donc essentiel afin d'optimiser l'efficacité des traitements. Nous citons dans cette rubrique les principaux mécanismes développés par la cellule cancéreuse afin de résister au traitement anti-HER-2 (Herceptin) (**Figure 22**) :

### 10.1. Mutation de l'HER-2 (HER-2 Tronqué)

La perte de la partie extracellulaire du récepteur HER-2 a été décrite comme l'un des premiers modes d'échappement au trastuzumab, résultant à une protéine tronquée p95HER-2 incapable de fixer sa cible, par conséquent ne peut pas être reconnue par l'anticorps du trastuzumab mais reste capable de transmettre le signal intracellulaire [144]. D'après Molina et al., cette perte est due au clivage du domaine extracellulaire par les métalloprotéases résultant à un récepteur HER-2 constitutivement actif [145]. Des études récentes ont montré que la présence de la P95HER-2 était associée à une résistance au trastuzumab [146].

Le taux de la p95HER2 a été évalué comme facteur prédictif potentiel de la réponse au traitement chez les patients métastatiques des cancers du sein mais avait de faibles valeurs prédictives pour le bénéfice clinique avec un traitement par le trastuzumab [147].

### 10.2. Masquage de l'HER-2

Le masquage du site de fixation des anticorps par l'HER-2 peut être masqué, soit suite à son internalisation entraînant sa dégradation, ou par l'expression de nombreux protéoglycannes membranaires (ex MUC4), ou encore réduisant l'accès de l'anticorps à sa cible via le complexe CD44-acide hyaluronique [148].

### 10.2.1. Expression du MUC4

Il s'agit de la production de plusieurs protéines glycosylées, ces dernières forment des barrières au niveau des cellules de l'épithélium mammaire et donc masqué les récepteurs membranaires y inclus l'HER-2 [149]. Il a été démontré que le MUC4 peut favoriser la progression du cancer via l'inhibition du système immunitaire [150].

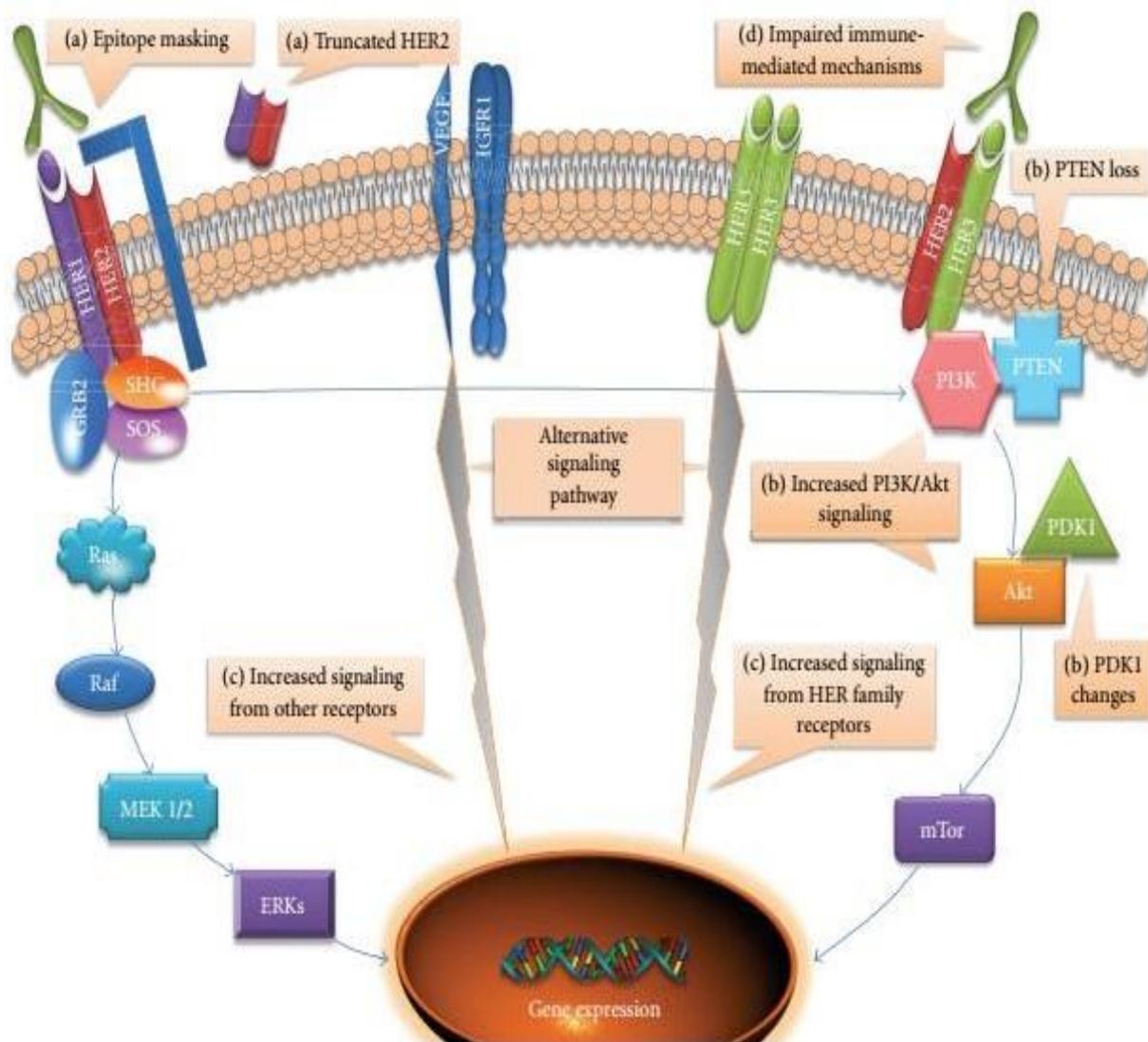
### 10.2.2. Expression du CD44

Il consiste en l'interaction du CD44 avec l'hyaluronane, résultant à l'activation de la voie de la signalisation PI3K/Akt. Ce qui conduit au blocage de la liaison du trastuzumab à sa cible [151]. Des études ont suggéré que le blocage de la liaison du polymère CD44- hyaluronane en utilisant des anticorps anti-CD44 ou d'oligomères d'hyaluronane supprimait la voie de signalisation PI3K/Akt, et donc restaurer la résistance au trastuzumab [152].

## 10.3. Mutations du gène PIK3CA

Des altérations de la voie PI3K/AKT/mTOR par mutations activatrices du gène PIK3CA ou par perte d'expression de PTEN entraînant une hyperactivation de la voie sont également à l'origine de résistance au trastuzumab et au lapatinib. Le gène PIK3CA codant pour la sous-unité catalytique p110 $\alpha$  de PI3K présente des mutations activatrices dans environ 25 à 30% des cancers du sein. La p110 $\alpha$  joue un rôle-clé dans l'oncogenèse mammaire via l'augmentation de l'activité kinase de PIK3CA [153]. Il s'agit des mutations E542K, E545K au niveau de la région hélicoïdale de l'exon 9 et H1047R et H1047L du domaine kinase de l'exon 20 [154].

La voie de signalisation PI3K/Akt, et donc restaurée la capacité de dimérisation du HER-2 avec HER-3 est donc la résistance au trastuzumab [154].



**Figure 22 :** Mécanismes pertinents de résistance au trastuzumab dans le cancer du sein.

(a) Liaison altérée du trastuzumab à HER-2 : HER-2 tronqué et masquage d'épitope. (b) Régulation à la hausse des voies de signalisation en aval de HER-2 : perte de PTEN, augmentation de l'activité de PI3K/Akt et modifications de PDK1. (c) Voies de signalisation alternatives : Signalisation accrue de la famille HER et d'autres récepteurs. (d) Mécanismes à médiation immunitaire altérés. (International Journal of Breast Cancer).

## 11. Stress oxydatif et cellule tumorale

Une espèce réactive de l'oxygène (ReactiveOxygenSpecies, ROS) est un radical oxygéné ( $O_2^{\bullet-}$ ,  $OH^{\bullet}$ ) ou une molécule pouvant produire des radicaux libres ( $H_2O_2$ ). Ces espèces chimiques très instables et très réactives sont produites d'une manière continue au sein de notre organisme dans le cadre de nombreux phénomènes biologiques [155].

En condition dite "physiologique", la production des ROS reste faible et ne concerne qu'un faible pourcentage de l'oxygène capté par la respiration. Elle est alors indispensable à l'organisme en participant à divers processus vitaux tels que : la transduction des signaux cellulaires, la régulation des gènes et le fonctionnement de certaines enzymes, la défense immunitaire contre les agents pathogènes et la destruction par apoptose de certaines cellules tumorales [156].

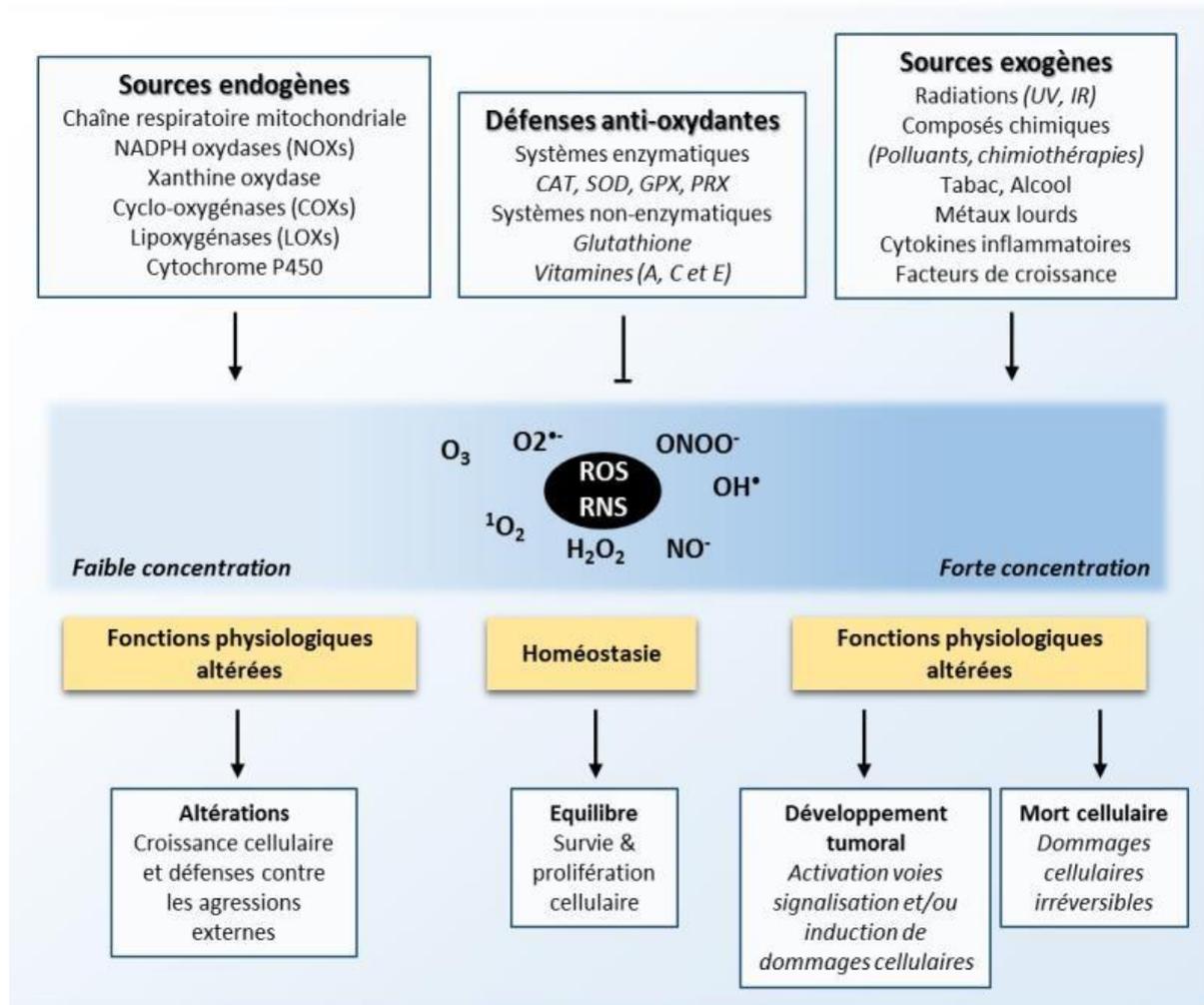
Cependant, cette production de ROS peut être amplifiée de façon excessive par différents mécanismes physio-pathologiques (inflammation, activité sportive...) ou facteurs environnementaux (tabac, alcool, médicament, rayons gamma ou ultra-violets...) créant un déséquilibre de la balance prooxydant/antioxydant : c'est le stress oxydant [157].

### 11.1. Stress oxydatif : définition et origines

La production d'espèces réactives de l'oxygène, processus essentiel pour le maintien de l'homéostasie corporelle, est régulée par un équilibre entre taux de production et taux d'élimination par les systèmes anti-oxydants [158].

Ces composés issus du métabolisme oxydatif et normalement à faible concentration, sont nécessaires aux événements subcellulaires comme la transduction du signal, l'activation enzymatique, l'expression génique, la formation de liaisons disulfure lors du repliement de nouvelles protéines dans le réticulum endoplasmique et le contrôle de l'activité caspase au cours de l'apoptose (**Figure 23**) [158].

De ce fait, une rupture de l'homéostasie redox engendre un excès de ROS et un stress oxydatif, responsable de l'altération et l'endommagement de nombreuses molécules intracellulaires dont l'ADN, l'ARN, les lipides et les protéines, pouvant conduire à la mort des cellules [158].



**Figure 23** : Différentes sources des ROS et conséquences selon leur concentration [158].

Les ROS peuvent être produites par des sources endogènes et exogènes, et détruites par divers systèmes anti-oxydants. Un équilibre entre systèmes pro- et anti-oxydants résulte en un état d'homéostasie. En revanche, lorsque les concentrations cellulaires des ROS sont trop faibles ou trop importantes, cela altère les fonctions physiologiques pouvant être responsables d'un développement tumoral [159, 160].

Les espèces réactives peuvent être classées en quatre groupes en fonction de l'atome principal impliquée :

- Espèces réactives d'oxygène (ROS),
- Espèces réactives de l'azote (RNS),
- Espèces réactives du soufre (RSS),
- Espèces réactives du chlorure (RCS).

## 11.2. La production des ROS (Mitochondrie)

La production des ROS se fait principalement par la chaîne respiratoire, suite à un défaut de réduction (réduction incomplète) de l'oxygène par la mitochondrie. Des chercheurs ont rapporté que ceci se produit dans environ 1 à 3% [161]. Mais ces estimations sont réalisées à partir de mesure in vitro sur des mitochondries isolées en présence d'une pression partielle en oxygène non physiologique et de concentration saturante en substrats. Il est vraisemblable que la production mitochondriale de ROS in vivo soit beaucoup plus faible (0,4 à 0,8%) [162] (Figure 24).

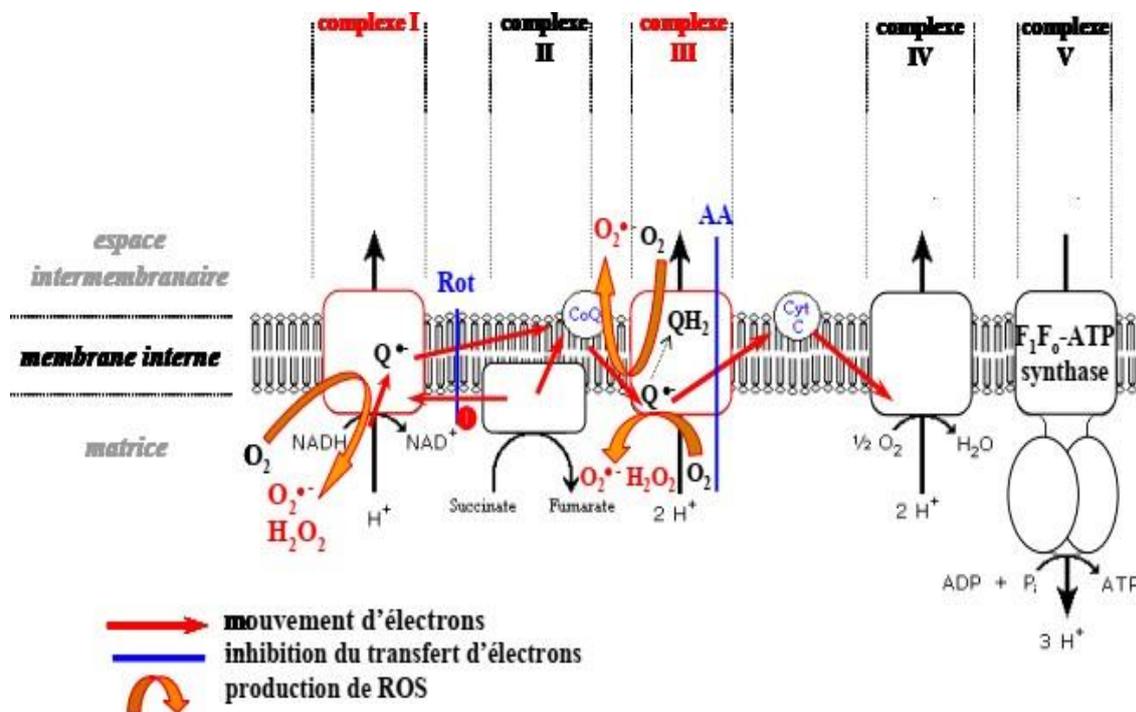
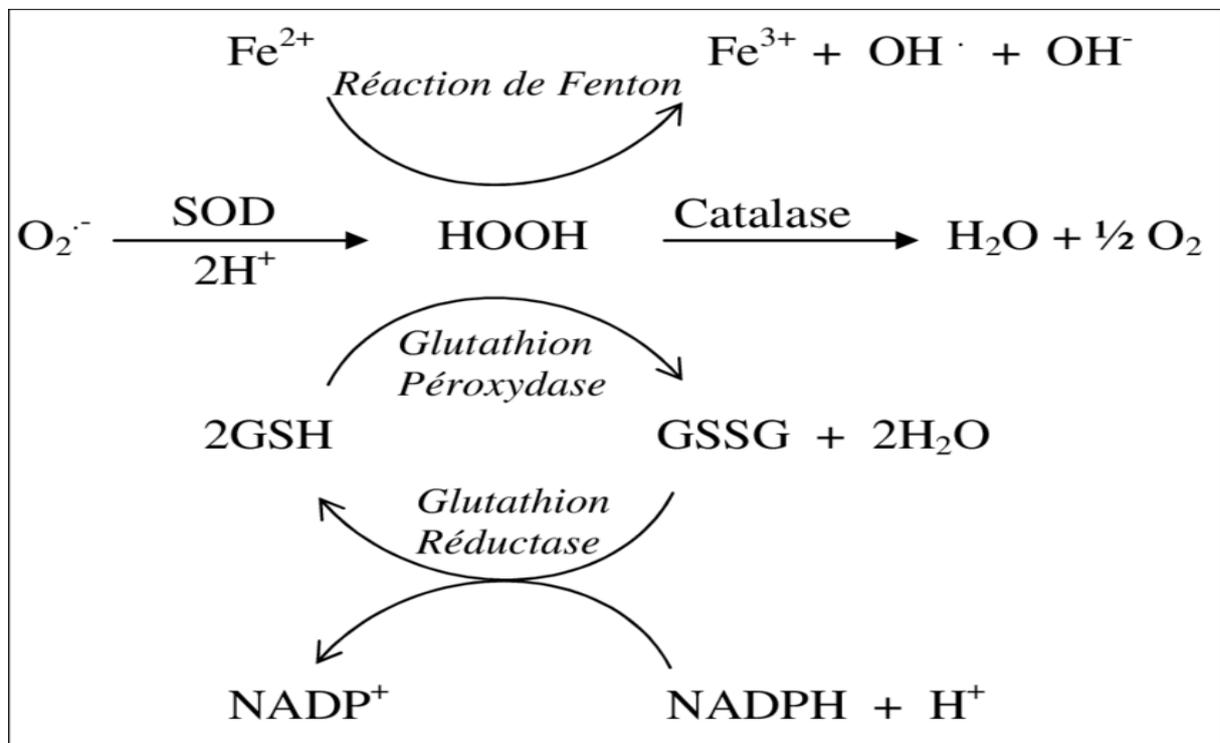


Figure 24 : Sites de production des ROS au niveau de la chaîne respiratoire.

Deux sites de production d' $O_2^{\bullet-}$  sont reconnus : le complexe I et le complexe III. L'utilisation de la roténone (Rot) et de l'antimycine A (AA) a permis de localiser la production des ROS au niveau de ces complexes et de mettre en évidence le flux inverse d'électrons remontant du complexe II au complexe I [162].

### 11.3. Systèmes Anti-Oxydants

Les radicaux libres sont produits spontanément et de manière continue au sein de notre organisme. Le maintien d'un niveau non cytotoxique de ROS est assuré par des systèmes antioxydants. Un déficit ou un dysfonctionnement de ces systèmes engendre une augmentation des dommages tissulaires (**Figure 25**) [163].



**Figure 25** : Schéma des défenses antioxydantes enzymatiques.

### 11.3.1. Superoxydedismutase (SOD)

Cette enzyme catalyse la dismutation de l' $O_2^{\bullet-}$  en  $H_2O_2$ . La SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique :

- Une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions du cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD),
- Une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD)
- Une forme extracellulaire (EC-SOD).

La distribution de ces différentes isoformes varie selon le tissu :

- Dans le muscle, environ 65 à 85% de l'activité de la SOD se trouvent dans le cytosol
- Les 15 à 35% restantes sont localisées dans les mitochondries.

### 11.3.2. Glutathion peroxydase (GPx) et reductase (GR)

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du  $H_2O_2$  en  $H_2O$  et  $O_2$ . Lors de cette réaction, deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG)

Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale, la phospholipide-hydroperoxyde glutathion peroxydase (PHGPx) qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique

La glutathion réductase, quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons.

En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la GPx maintienne sa fonction. Ces deux enzymes sont présentes dans le cytosol et dans les mitochondries.

### 11.3.3. Catalase

La catalase est également responsable de l'élimination d' $H_2O_2$  par une transformation en  $H_2O$  et  $O_2$ . Contrairement à laGPx, l'affinité de la catalase pour l' $H_2O_2$  est élevée seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues. Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faibles quantités dans le cytosol [164].

## 11.4. Systèmes antioxydants non enzymatiques

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie d'antioxydants nous retrouvons les oligoéléments, le glutathion réduit (GSH), et les vitamines E et C[165].

### 11.4.1. Oligoéléments

Consiste principalement en cuivre (Cu), zinc (Zn), manganèse (Mn), sélénium (Se) et fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant [165].

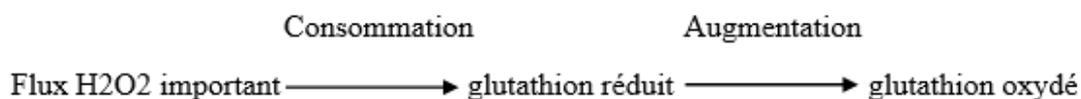
Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique [165].

- La SOD mitochondriale a besoin de manganèse,
- La SOD cytosolique de cuivre et de zinc,
- La catalase de fer
- La GPx de sélénium.

### 11.4.2. Glutathion

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par le glutathion peroxydase (GPx). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique [165].

Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant dont le principe repose sur le flux d' $H_2O_2$ . Suivant l'équation suivante [166] :



### 11.4.3. Vitamine E et vitamine C

La vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) semble être des plus importantes vitamines dans la lutte contre le stress oxydant, étant liposoluble, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique [167]. Alors que La vitamine C (acide ascorbique), hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire, elle peut capter directement l' $O_2^{\bullet-}$  et l' $OH^{\bullet}$ . Elle peut aussi réduire le radical  $\alpha$ -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E [167].

## 11.5. Endommagements Cellulaires

Différentes altérations peuvent être induites par les ROSs, ces altérations peuvent conduire à des pertes de fonction et d'intégrité, voire à la mort cellulaire notamment par l'intermédiaire de l'apoptose. Ils peuvent également avoir un effet pro-apoptotique via l'activation de l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP). On cite ci-dessous les principaux endommagements cellulaires causés par les ROSs [168].

### 11.5.1. Peroxydation lipidique

Les premières cibles des ROS sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires. Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation [168]. L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui sont eux-mêmes très réactifs. La

peroxydation des lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes [169].

Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique :

- L'isoprostane,
- Le malondialdéhyde (MDA).

### **11.5.2. Oxydation des protéines**

De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ROS. Cette oxydation provoque l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine [170]. Ces réactions d'oxydation, fréquemment influencées par les cations métalliques comme le  $\text{Cu}^{2+}$  et le  $\text{Fe}^{2+}$ , peuvent être classées en deux catégories [170].

- Celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique,
- Les modifications des peptides par l'addition de produits issus de la peroxydation lipidique.

Ces changements conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (perte de fonction catalytique, augmentation de la sensibilité aux protéases...) [170]. L'oxydation des protéines peut être un signal pour les « protéines de stress » (Heat Shock Protein, HSP) connus pour leur rôle cytoprotecteur[171].

Ainsi, les membres de la famille de HSP70 ont un rôle de protéines chaperonnes. Elles prennent en charge les protéines dénaturées (participation à la restauration de la fonction de ces protéines) mais aussi les protéines en cours de maturation (participation à leur synthèse, à leur importation vers le réticulum endoplasmique et lamitochondrie). La synthèse des HSP pourrait ainsi compléter les capacités de défenses antioxydantes lorsque les protéines intracellulaires sont endommagées par les ROS [172].

### 11.5.3. Dommage de l'ADN

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ROS. En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant qui est 10 fois supérieure à celle du génome nucléaire [173].

Les mécanismes explicatifs proposés sont :

- L'absence d'histones protectrices autour de l'AND mitochondrial,
- Localisation proche de la membrane interne,
- Des mécanismes de réparations frustrés,
- Une structure circulaire sans introns augmentant statistiquement le risque de mutations pathogènes.

L'idée d'un "cercle vicieux" ou d'une théorie avec un feed-back positif est avancée pour expliquer les altérations mitochondriales dues au vieillissement :

- Des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire pourraient augmenter la production de ROS et induire ainsi une augmentation progressive des mutations du génome mitochondrial et des protéines synthétisées. Ainsi, plus la fuite d'électrons est importante, plus la formation de ROS provoquant de nombreuses mutations mitochondriales aggraverait ce phénomène [174].
- Les fonctions de la mitochondrie sont donc particulièrement exposées aux dommages oxydatifs provoquant principalement une diminution de la synthèse d'ATP mais aussi engageant la cellule dans un programme de mort cellulaire par apoptose avec l'induction du pore de transition de perméabilité (PTP) [174].

## 12. Production des ROS lors des pathologies tumorales

Ces dernières années, de nombreuses études ont démontré l'implication du stress oxydatif dans le développement du cancer. Il a été démontré que les cellules cancéreuses présentent un déséquilibre important au profit des pro-oxydants [175]. Ceci conduit à une augmentation accrue des ROSs, à une altération des activités métaboliques et au niveau du génome favorisant ainsi la progression tumorale [175]. Toutefois, à l'heure actuelle, nous ne savons pas si les niveaux élevés des ROS sont la cause ou la conséquence de la cancérogénèse [176].

### 12.1. Les aberrations géniques rehaussent le Taux des ROSs dans les cellules tumorales

Même si les sources des ROS des cellules malignes sont identiques à celles des cellules normales, leur fonctionnement est altéré suite à des modifications aberrantes d'expression ou d'activité, expliquant cette production de ROS exacerbée [177].

Par ailleurs, l'hyper-activation des oncogènes a longtemps été associée à des taux de ROS mitochondriaux élevés. Par exemple, l'induction de l'expression de KRAS engendre un dysfonctionnement des mitochondries et une production de ROS favorisant le développement tumoral. A l'inverse, les ROS produites à partir du complexe III sont nécessaires pour la tumorigénèse médiée par KRAS en régulant la voie de signalisation ERK/MAPK [178]. De même, l'activité d'autres oncogènes, tel que MYC, contribue à la prolifération et survie des cellules malignes après génération de ROS mitochondriaux, concomitante d'une élévation des taux de dommages à l'ADN dus à un stress oxydatif [178].

### 12.2. Altération des voies métaboliques augmentent le Taux des ROSs dans les cellules tumorales

Les altérations géniques, métaboliques et environnementales contribuent également à la production de ROS. Si peu de cellules tumorales ont un métabolisme mitochondrial dysfonctionnel, cette caractéristique reste associée aux cancers, entre autres par l'altération de l'ADN génomique et/ou mitochondrial codant des protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) et perturbant ainsi sa fonctionnalité [178].

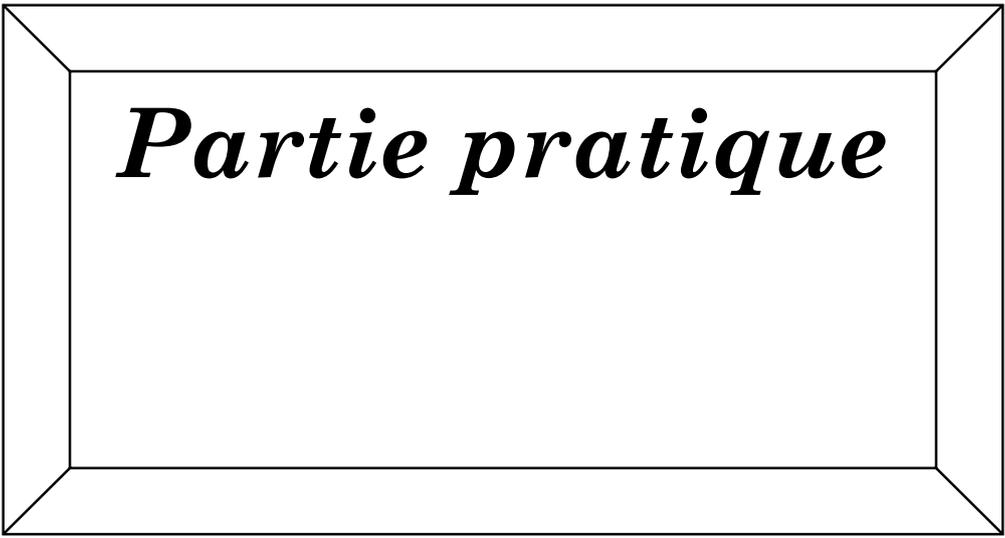
Une diminution de l'efficacité de la CRM dans le transport d'électrons provoque une élévation des fuites d'électrons, leur réaction avec l'O<sub>2</sub> et la production d'anion superoxyde O<sub>2</sub><sup>-</sup> [179].

### **12.3. Le microenvironnement tumoral influence le statut redox de la tumeur**

Afin d'exercer leurs effets biologiques variés, dont la promotion tumorale, les facteurs de croissance et cytokines stimulent la production de ROS. Ainsi, une élévation des niveaux de peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et d'oxyde de nitrite NO<sup>-</sup> a été détectée dans les cellules tumorales en réponse à l'IFN- $\gamma$  et au TNF- $\alpha$  [180].

De plus, l'activation de KRAS en aval des facteurs de croissance ou sa mutation oncogénique sont étroitement associées à une augmentation de la production de superoxyde et à l'incidence des cancers [180].

Dans le microenvironnement tumoral, le stress oxydatif est d'origine intrinsèque ou extrinsèque, l'hypoxie et certains composants stromales tels que les CAF et TAM pouvant favoriser un environnement pro-oxydant, propice à la progression tumorale et la propagation des métastases. De plus, les CAF activés en réponse au stress oxydatif produisent des cytokines et protéases participant à la progression tumorale [181].



*Partie pratique*



***Matériels et  
Méthodes***

# Chapitre 04

## Matériels & Méthodes

### 1. Etude épidémiologique

#### 1.1 Méthodologie

##### 1.1.1 Type et durée de l'étude

IL s'agit d'une étude descriptive transversale qui s'est étalée sur une durée de trois mois, allant de Mars à Mai 2022.

##### 1.1.2 Cadre d'étude

Cette étude s'est déroulée au niveau du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis Constantine (CHUC).

##### 1.1.3 Population d'étude

L'étude que nous avons entreprise regroupe 123 sujets de l'Est algérien présentant un cancer du sein sélectionnés parmi les patientes admises au sein du service d'oncologie médicale.

Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été pris en considération afin d'identifier la population adéquate à notre étude.

- **Critères d'inclusion :** Le choix des patientes pour l'exploration des mécanismes de résistances aux thérapies ciblées dans le cancer du sein de CHUC était selon les critères suivants :
  - ✓ Malade ayant un cancer du sein
  - ✓ Femmes de l'est algérien
  - ✓ Tout ages confondus
  - ✓ Les patientes présentant un statut HER-2 positif (+3)
  - ✓ Patientes ayant subi plus de 3 cures de traitement
  - ✓ Les patientes qui ont signées un consentement pour participation à l'étude.
  - ✓ Les patientes Ayant subi un protocole de thérapie ciblée de type Trastuzumab \*  
**l'HERCEPTIN \***
  
- **Critères d'exclusion :** Les sujets qui ont été exclus de cette étude sont :
  - ✓ Les patientes qui ne présentaient pas un statut HER-2 (+3)
  - ✓ Les sujets n'ayant pas fini leurs traitements
  - ✓ Sujets déshydratés ,difficiles à piquer
  - ✓ Sujets refusant de faire le prélèvement
  - ✓ Patientes nouvellement admises > 3 cures de chimiothérapie
  - ✓ Patientes ayant des hépatites ou maladies contagieuses.

**NB :** un questionnaire est établi pour chaque patiente répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion (**ANNEXE VI**).

#### 1.1.4 Etude des variables

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

- **Paramètres épidémiologiques :** l'âge, le sexe, ATCD.F, âge de diagnostic .. HTA, Diabète, prise des contraceptives orales.
- **Paramètres cliniques :** localisation de la tumeur, type du protocole.
- **Paramètres anatomopathologiques :**
  - ✓ **Paramètres histologiques :** le type histologique, pTNM, Stades.

✓ **Paramètres immunohistochimiques** : récepteurs hormonaux (RE, RP , les scores) et l'oncogène HER-2- , métastase ou non.

- **Statut moléculaire** : Luminal A, ou B , HER-2/neu ,Triple négatif

## 2. Etude Biologique

### 2.1. Prélèvement sanguin

Les échantillons sanguins ont été prélevés et récupérés dans des tubes EDTA (4 cc dans chaque tube) depuis des patientes ayant signé le consentement (VII).

- Afin de séparer le plasma du culot, les tubes ont été sujets à une centrifugation de 4000 rpm pendant 10 minutes.
- Les tubes ont été conservés dans un réfrigérateur -20°C jusqu'au jour du dosage.

### 2.2. Détermination des paramètres du stress oxydatif (MDA, GSH).

Les dosages ont été effectués au niveau du plasma, que ce soit pour le MDA ou le GSH.

- **Dosage du MDA**

Le taux de MDA est évalué selon la méthode d'Ohkawa et al. (1979). Le dosage est basé sur la formation en milieu acide et chaud (100 °C) d'un complexe de couleur rose entre le MDA et deux molécules d'acide tiobarbiturique (TBA) ayant une absorbance maximale à 535 nm. Le 1,1,3,3 tétraéthoxypropane est utilisé comme standard. Le taux du MDA est exprimé en nmol/g de tissu (182).

- **Dosage du GSH**

Le dosage du glutathion est réalisé en adaptant la méthode d'Ellman (1959). Le principe consiste à scinder la molécule d'acide 5,5'dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH et la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Ce dernier, à pH (8-9) présente une absorbance maximale à 412 nm. Le taux du GSH est exprimé en nmol/g de tissu (183).

### 2.3. Evaluation de la réponse tumorale

L'évaluation de la réponse tumorale a été effectuée selon les **Critères de RECIST 2009** pour le groupe des patientes atteintes du cancer du sein avec un statut HER-2 POSITIF et ayant bénéficié d'un traitement anti-HER-2. Le trastuzumab chez ces patientes a été indiqué soit en néoadjuvant (avant chirurgie) ou en adjuvant (après chirurgie). Il a été introduit soit seul c'est-à-dire en monothérapie ou combiné c'est-à-dire associé à d'autres médicaments chimiothérapeutiques (tels que Taxotère, Capicitabine, Navalbine, Gemcitabine, dénosumab, Endoxan..., etc.) ou associé à d'autres thérapies ciblées (tels que Lapatinib,...etc.) (184).

Lors de l'évaluation de la réponse tumorale, quatre groupes ont été répartis selon les critères suivants :

- **Réponse complète** : Disparition de toutes les lésions tumorales.
- **Réponse partielle** : Diminution d'au moins 30% de l'ensemble des diamètres des lésions tumorales.
- **Stabilité** : Ni Réponse partielle (ou Réponse complète), ni Progression.
- **Progression** : Augmentation > 20% de l'ensemble des diamètres des lésions tumorales par rapport au plus petit diamètre observé durant l'étude.

\*Nous avons jugé toute patiente ayant développé une réponse complète ou réponse partielle au traitement comme patiente ayant répondu. (**Réponse tumorale positif**)

Cependant, toute patiente ayant progressé ou gardé une stabilité a été considérée comme patiente n'ayant pas répondu au traitement (**Réponse tumorale négatif**) et donc une éventuelle résistance est suggérée.



***Résultats et  
Discussions***

# Chapitre 05

## Résultats et Discussion

### 1. Etude de l'aspect épidémiologique, clinique et anatomopathologique de la population d'étude.

#### 1.1. Aspect épidémiologique

##### 1.1.1. Sexe

Comme facteur de risque, on commence par le sexe, dans cette étude on a noté une nette prédominance féminine avec un taux total de 100% contre 0 % pour les hommes. Ces chiffres sont confirmés dans la littérature par de nombreuses études montrant que cette pathologie est liée au sexe féminin. Citant celle de **Passildas .J.et al**, qui ont enregistré une fréquence de **99 %** du cancer du sein chez les femmes contre **1%** chez les hommes [185].

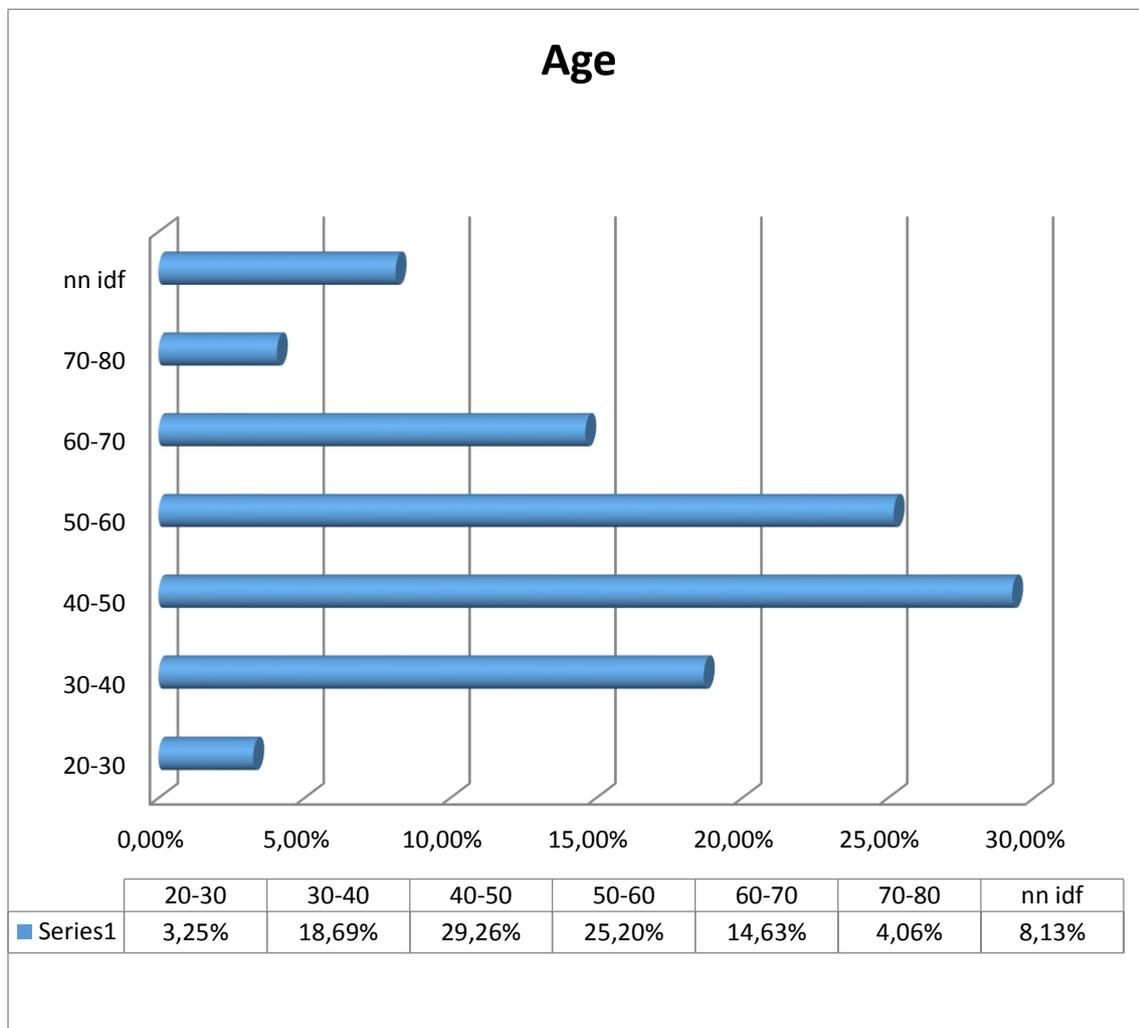
Le cancer du sein est quasi exclusivement féminin, il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. Lorsqu' ' il y a une atteinte masculine dans des familles regroupant de nombreux cas de cancers du sein, c'est une mutation du gène BRCA2 qui est la plus fréquemment observée. Un homme apparenté à une femme atteinte d'un cancer du sein voit son risque multiplié par 2 [186,187]. Dans notre série, pour la période d'étude mentionnée, nous n'avons recensé aucun cas de cancer du sein masculin [187].

Notamment, en Tunisie, le professeur El **Adjmiet.W, et al.** a enregistré en 2020 une faible fréquence du cancer du sein chez l'homme [188].

Le cancer du sein survient de manière quasi-exclusive chez la femme **96.8%**, mais peut aussi toucher l'homme est ce dans environs **3.2%** des cas [189]. La rareté des tumeurs du sein dans le sexe masculin s'expliquerait par le caractère atrophique de la glande, la finesse des canaux galactophores, l'absence d'acini et l'abondance du tissu fibreux chez l'homme [190].

### 1.1.2. Age

Dans cette étude, la plus jeune patiente avait 20 ans et la plus âgée avait 80 ans, toutes les tranches d'âge étudiées sont touchées par le cancer du sein. Nous observons une nette **prédominance** des patientes dans les tranches d'âge de **[40-50] et [50-60]** avec un pourcentage de **29,26%** et **25,20%** respectivement (**Figure 26**).



**Figure 26** : Répartition des patients selon l'âge n = 123.

Au Maroc, plusieurs études indiquent que l'âge 46 ans est un facteur de risque important. En effet, Les résultats obtenus montrent que plus la période est précoce plus le risque est grand [191].

L'âge précoce aux premières règles ou une ménopause tardive est un facteur du risque du cancer du sein chez les femmes. Le risque augmente pour les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans que pour les femmes ménopausées à 45 ans [192].

En effet, le cancer du sein enregistre plus de cas de décès que tout autre cancer en Europe et on estime qu'une européenne sur huit peut être diagnostiquée d'un cancer du sein avant l'âge de 85 ans [193]. La maladie est rare chez les femmes ayants moins de 30 ans [194].

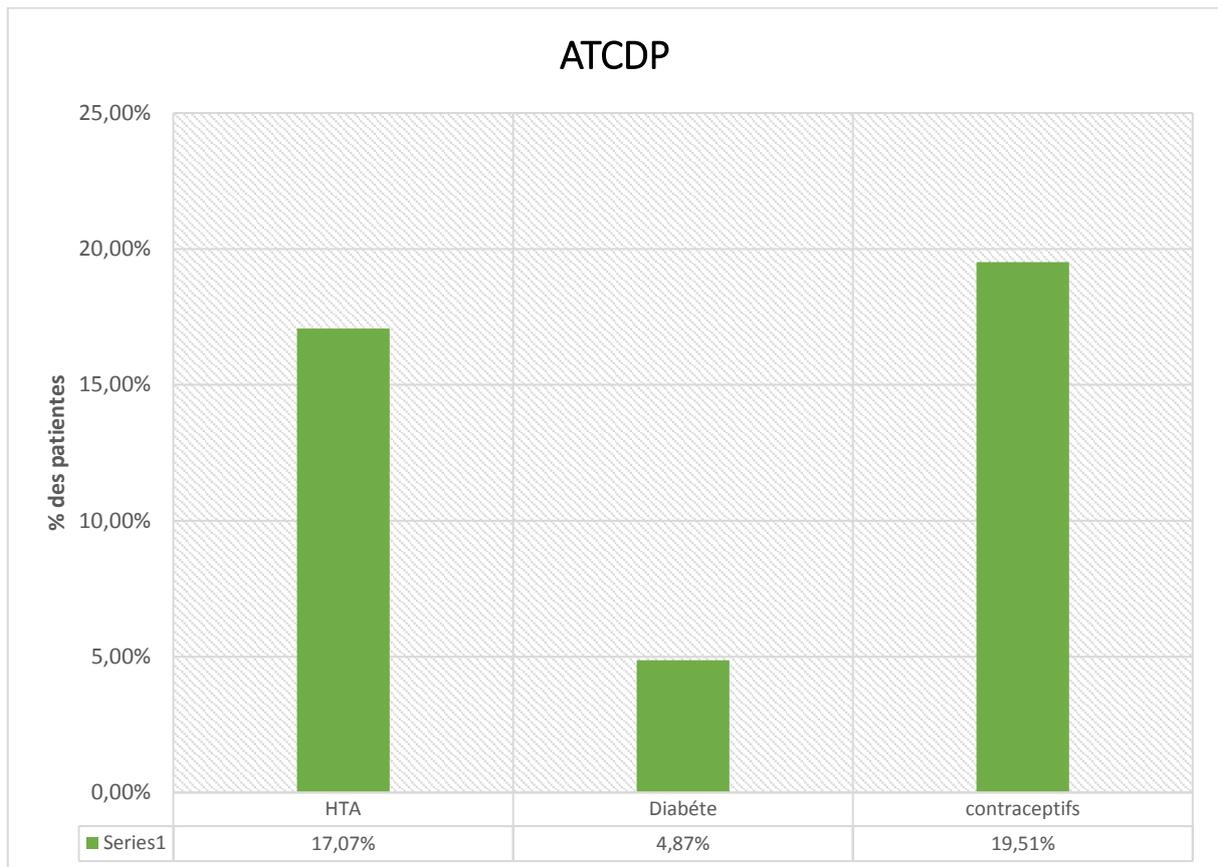
D'autres études menées sur le cancer du sein de l'ouest algérien (Oran) ont montré que les tranches d'âge les plus fréquemment enregistrées au moment du diagnostic du cancer du sein étaient entre 45-55 ans et 55-65 ans avec des pourcentages de 31% et 21% respectivement.

L'âge est un facteur de risque important en cancer du sein. En effet, l'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendante : plus l'âge augmente, plus le risque de cancer du sein augmente. Ainsi, le risque absolu de développer un cancer du sein est de 0,54 % avant l'âge de 40 ans, de 1,8 % entre 40 et 49 ans, de 2.52 % entre 50 et 59 ans et de 5,25 % entre 60 et 79 ans. A partir de 50 ans, une femme sur 10 aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui restent à vivre ; environ 64 % des femmes ont plus de 55 ans lors du diagnostic de leur cancer [196].

D'après ces résultats nous constatons que le risque du cancer du sein augmente avec l'âge après 40 ans et diminue après 70 ans, chez la femme.

### 1.1.3. Antécédents personnels

Durant la vie génitale de la femme, certaines d'entre elles prennent des contraceptifs oraux (CO) afin de bloquer l'ovulation via la stimulation des hormones ovariens qui inhibent la sécrétion des gonadotrophines [197], nous suggérons que la prise de ces médicaments peuvent être associées au risque de développer un cancer du sein. En effet, 19.51% de la population d'étude prenaient des CO (**Figure 27**). Des résultats semblables ont été rapportés par **Espié et al. 2015** ayant noté une faible fréquence de l'utilisation des CO avec un pourcentage de 25 % [198].



**Figure 27** : Répartition des patients selon les Antécédents personnels n=123.

Cependant, selon « **Hunter, DJ., et al en 2010**», une récente méta-analyse montre qu'environ **52 %** des cas prennent des Contraceptifs oraux, ce qui confirme que la contraception orale augmente fortement la survenue de la maladie [199].

Une autre méta-analyse de **Nkondjock.A et, al 2015** suggère que l'utilisation d'une contraception orale, surtout à un jeune âge (avant la première grossesse) est liée à un risque accru de cancer du sein avant la ménopause [200].

En effet, La consommation d'hormones exogènes a été reconnue comme cancérogène par le centre international de recherche sur le cancer (**CIRC**) [201].

Le Risque relatif à l'utilisation des contraceptifs oraux n'augmente pas systématiquement mais avec la période d'utilisation la plus longue, c'est une étude effectuée par **Hunter et al, 2010**

chez une population de femmes jeunes 24 à 43 qui a montré que la contraception avait été liée à un type précis d'œstro-progestatifs [199].

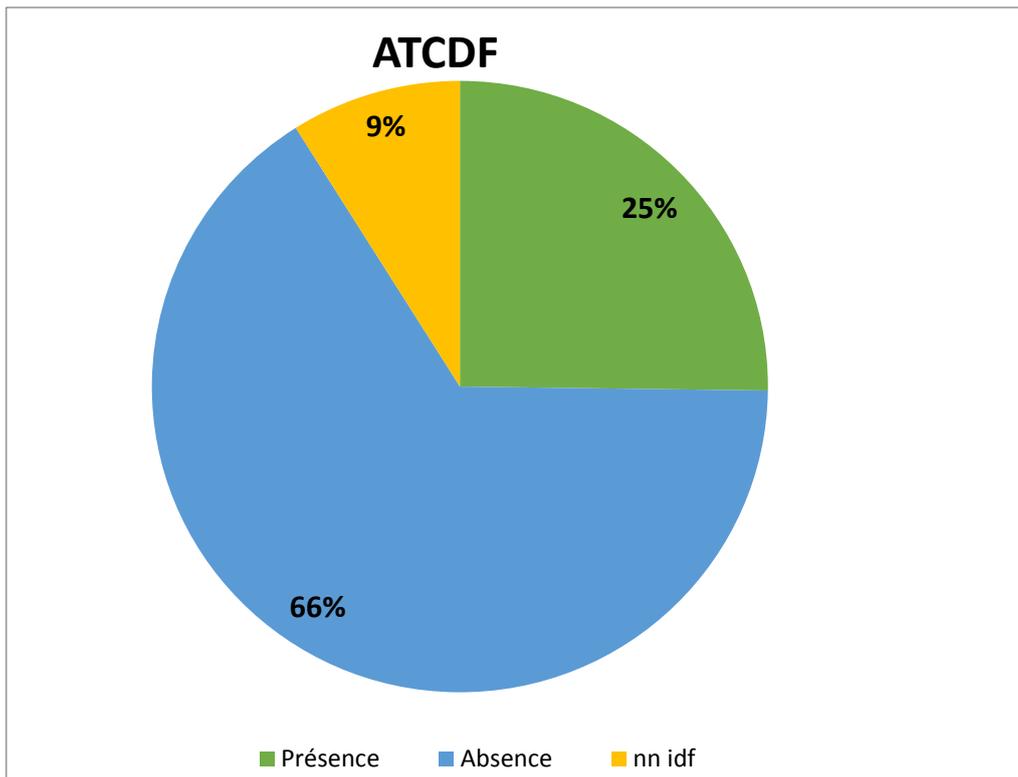
D'après nos résultats, la contraception orale ne présentait pas un facteur de risque du cancer du sein pour la population d'étude. La population d'étude a montré un taux de **4.87%** de patientes présentant des antécédents aux diabètes et **17.07%** des patientes étaient hypertendues (**Figure 27**).

Cependant, une étude menée sur **50** patientes atteintes du cancer du sein dans la région d'El Oued a révélé un pourcentage **10 fois** plus élevé de celui observé dans notre échantillon, soit **52.9%** pour le diabète et **74.4%** avaient des problèmes d'hypertension [202]. Nos résultats, ne se concorde pas avec celle rapporté par **Zemmouli et al.** Ces deux facteurs ne présentent pas un risque d'apparition du cancer du sein à notre population d'étude.

#### **1.1.4. Antécédents Familiaux**

Presque **25%** de notre population présentait des antécédents familiaux (**Figure 28**). Ce résultat se rapproche de celui de « **Marpeau O et al** » qui ont trouvé une proportion de **23.7%** ayants des antécédents familiaux chez des patientes atteintes du cancer du sein. Ces résultats sont assez proches de ceux de l'étude réalisée sur une population de femmes britanniques par **Brewer et al (2017)**. En effet, leurs résultats rapportent que **15 %** des patientes présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein [204].

Plusieurs d'autres études ont montré qu'un intervalle de **5 à 10 %** des cas des patients atteints du cancer du sein est lié à une prédisposition génétique qui nécessite une approche spécifique [205].

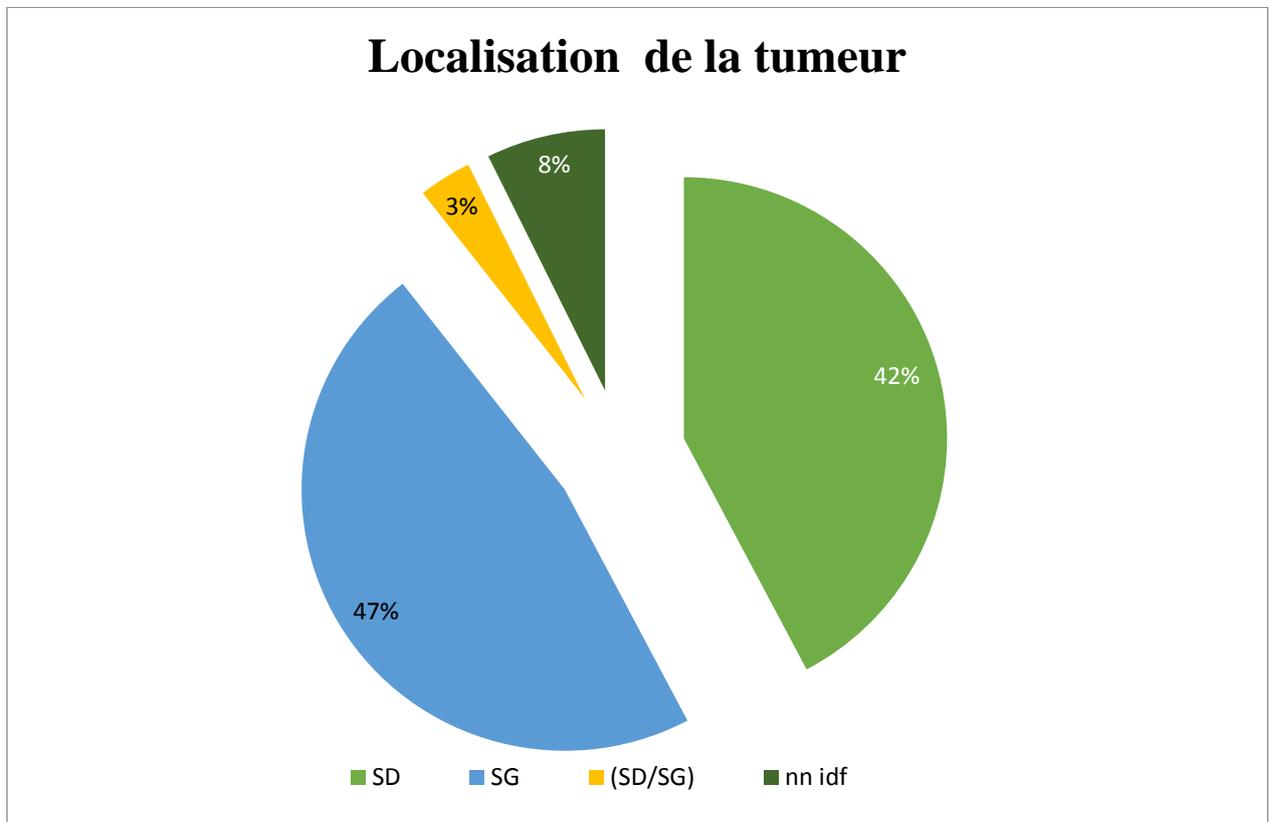


**Figure 28 :** Répartition des patients selon les Antécédents familiaux n = 123.

On observe que sur 110 patientes, 5% seulement ont des antécédents familiaux. Cette constatation est proche de l'étude de *Znati et al.* [206]. Par rapport à ces résultats, le pourcentage élevé de prédisposition génétique observée dans la population d'étude est dû aux critères de sélection, limités sur les patientes ayant un profil HER-2 positif principalement qui représentait presque les 50% des échantillons. Ceci pourrait suggérer une éventuelle association entre le profil HER-2 positif et la prédisposition génétique. Mais peut être l'augmentation fréquente du cancer du sein dans la population algérienne plus de 7500 nouveaux cas chaque année est liée à des facteurs génétiques [207] cela reste à confirmer par d'autres études et sur un nombre plus important de patients.

## 1.2. Aspect Histo-pronostique

### 1.2.1. Localisation de la tumeur



**Figure 29** : Répartition des patients selon la localisation de tumeur n = 123.

Dans notre population d'étude, on a observé une nette prédominance d'atteinte du sein gauche avec un taux de **47 %** par rapport au sein droit ou la fréquence était de **41.86 % (Figure 29)**, la localisation fréquente dans le sein gauche a été décrite par d'autres auteurs, Cette prédominance observée a été confirmée par une étude menée sur une population constantinoise en **2018** ou l'équipe de **Bellel et al.** Et **Sahroui et al 2017**. Ont remarqué que **53,47%** des cas avaient une atteinte du sein gauche et au niveau du sein droit dans **39.6%** des cas [208,209]

La prédominance du cancer au niveau d'un sein par rapport à l'autre s'expliquerait par les habitudes d'allaitement [210].

Nos résultats sont également en accord avec ceux de **Zemmouli 2020**, qui indique que le sein **gauche** est **56%** plus touché que le sein **droit** (**44%**) et qu'aucun cas de cancer du sein bilatéral n'a été détecté [202].

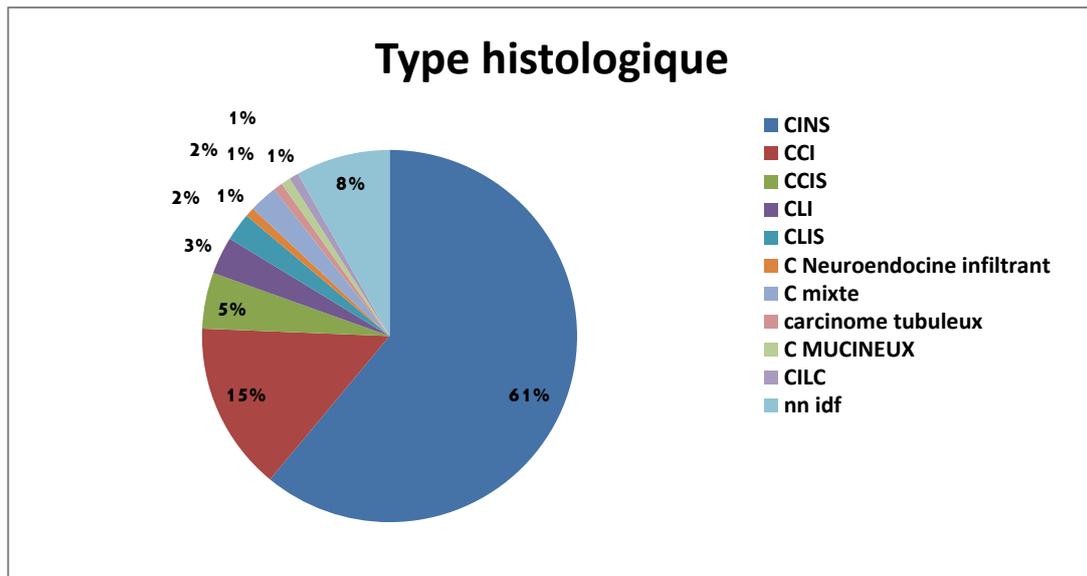
Notre étude montre une prédominance de la localisation tumorale dans le sein gauche. L'étude de **Das et al. (2015)** présente un résultat différent avec une prédominance des tumeurs dans le sein droit [211].

D'après notre étude, on déduit que pratiquement toutes les études rapportent que le cancer du sein n'a pas de préférence particulière pour le sein droit ou gauche, les deux peuvent être touchés avec presque la même fréquence.

### 1.2.2. Type histologique

Le carcinome canalaire infiltrant non spécifique (**CINS**) connu par son hétérogénéité prédomine les types histologiques avec **61%** (**figure 30**), cela a été prouvé par les travaux de **Tahari et al. en 2009** [195], où le pourcentage était de 76,54 % dans un ensemble de 81 cas.

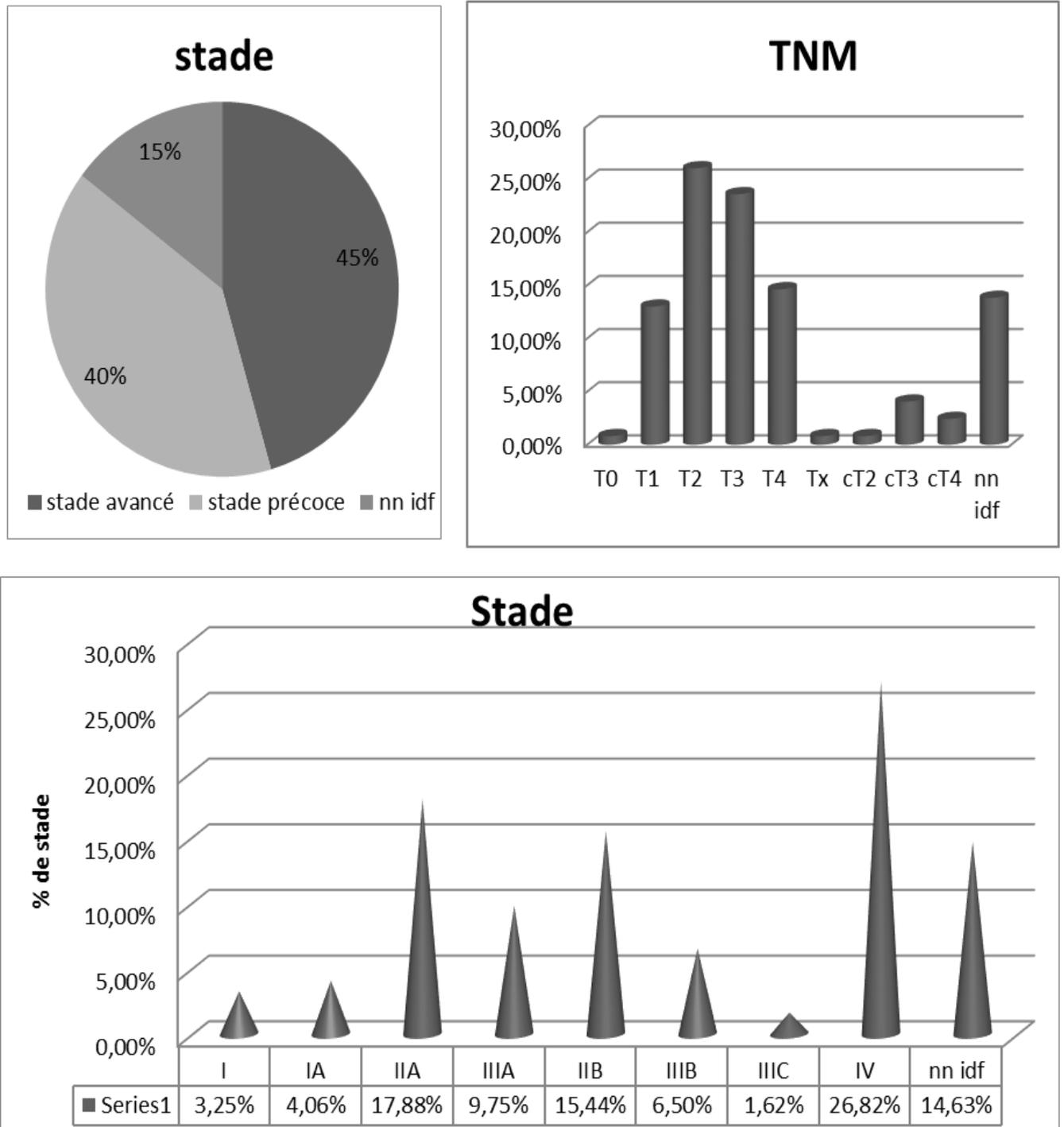
Dans l'ensemble de la population, le type histologique des carcinomes mammaires infiltrant est largement dominant (**CCI = 93%**) selon **Gouadfel et Badis, 2011** [212], pour la population de Tizi-Ouzou, et **86%** selon **Hammas, 2009** [213], pour la population Marocaine. Selon **Belkacem, 2011**[214], pour la population de l'Ouest Algérien le CCI est présent chez **85%** des patientes qui avaient des antécédents familiaux du cancer du sein. Dans notre population, le CCI est de **15%**. On remarque que le type CINS (soit environ 61%) est présent avec un pourcentage considérable par rapport aux autres études, **de Gouadfel et Badis, 2011 et Belkacem, 2011**, qui ont montré une présence rare de ce type de tumeur. Ces données ne se concordent pas avec la littérature, on peut justifier ce pourcentage élevé du fait que notre population avait un pourcentage de **42%** de HER-2 positif, on estime que probablement le **CINS** est associé avec ce sous-type de cancer du sein.



**Figure 30 :** Répartition des patients selon le type histologique.

### 1.2.3. Stade de la maladie

Dans notre série, **40,65%** étaient des stades précoces (I,IA,IIA,IIB), tandis que, **44,71%** des stades avancés (IIIA,IIIB,IIIC,IV) les tumeurs classées **T2 (25%)** étaient les plus fréquentes des cas suivis de **T3 (23%)**, **T4 (13%)** et **T1 (11%)** (**Figure 31**). En parallèle avec les stades les plus fréquents tel que **IV**, Ces résultats sont similaires avec plusieurs travaux **Benahmed et al, 2002, Gendouz et al., 2011. [215, 216]**, Celui de **Bellel et al, 2018 [208]**, remarques que 16 individus soit **23,88%** avaient une tumeur de taille inférieure ou égale à 2 cm (**T1**) et que plus de la moitié (**52,24%**) d'entre eux avaient une tumeur de taille comprise entre 2 et 5 cm (**T2**), alors que la classe T4 qui est la classe la plus agressive ne représentait que (13,43%). Ce résultat aussi est comme celui décrit avec **[212]**, qui avaient **50%** de T2.

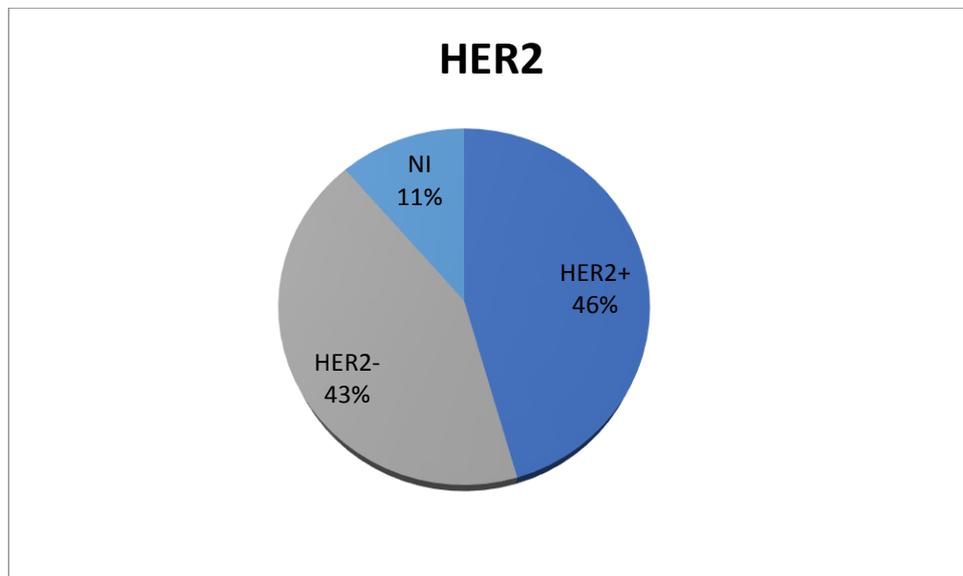


**Figure 31: répartition des patients selon classification TNM et le stade. n=123.**

## 2. Etude de l'implication du stress oxydatif dans la résistance à L'HERCEPTIN.

### 2.1. Identification de la population HER-2 positive.

Selon le pourcentage d'expression du récepteur HER-2 au niveau de la cellule tumorale, un score est établi de 0 à 3. Ce score définit le statut HER-2 du patient, s'il est de 0 ou de 1+, le statut HER-2 est négatif, et donc pas de surexpression du HER-2. S'il est de 3+, le statut HER-2 est positif. Et donc il y'a une surexpression du HER-2. Cependant, lorsque le résultat est de 2+, il est incertain. La technique dite « d'Hybridation In-Situ » est alors utilisée pour confirmer ou infirmer la surexpression du HER2. Le résultat est alors soit négatif, soit positif.



**Figure 32: répartition des patients selon la population HER2-positive n = 123.**

À Travers notre étude de **123** cas, nous avons constaté que **43%** des patientes avaient une absence de surexpression du **HER-2**, ce qui signifie que ce sont les tumeurs qui ne sont pas sensibles aux thérapies ciblées et donc ne seront pas un candidat pour le trastuzumab. Alors que **46%** avait un score de 03 représentant la population HER-2 positive (**Figure 32**). Les résultats observés dans cette étude sont cohérents avec plusieurs séries de travaux, comme celle de **Nait Behloul, 2018 [217]**, qui a été constaté que l'oncogène HER-2 était négatif chez

la majorité des patientes avec un pourcentage de **53%**, et était positif chez (**39.5%**). Nos résultats sont en désaccord avec l'étude de **Gouedfel** qui présente 16.67% (score 3) et 63.33% (score 0) [212] .

Ces données convergent avec l'étude de d'**André et al (2011)** [218], Mais L'étude de **Znati et al. (2014)** [206], présente un résultat différent avec un taux faible des HER-2.

En effet, les tumeurs surexprimant les récepteurs HER-2 sont sensibles aux thérapies ciblées telles que le trastuzumab, le pertuzumab ... etc. [219].

Dans ce contexte nous nous intéressons dans la présente étude à l'étude de l'un des mécanismes de résistances impliqués dans la réponse à ce type de traitement, principalement l'HERCEPTIN (Trastuzumab).

## 2.2. Evaluation de la réponse tumorale.

L'utilisation du Trastuzumab dans le traitement des cancers à long terme est souvent limitée en raison de l'acquisition de résistance, ce qui contribue à l'échec thérapeutique. En effet, Les cellules cancéreuses peuvent acquérir leur résistance en cours de traitement ou lors d'une rechute alors qu'elles auraient été initialement sensibles [220].

Dans ce cadre, nous tentons dans le présent travail d'explorer les mécanismes de résistances aux **trastuzumab** qui a été introduit dans les traitements des patientes présentant une surexpression du HER-2.

Tout d'abord, afin de pouvoir identifier le groupe des patientes ayant développé une résistance vis-à-vis le trastuzumab. Nous avons procédé à une évaluation clinique de la réponse tumorale chez les patientes sous **trastuzumab**, qui a été indiqué soit en monothérapie ou combiné (associé à la chimiothérapie).

Dans notre groupe d'étude, **49%** des patientes avaient une surexpression du HER-2 réparties entre **29,26%** des cas associés à une surexpression des récepteurs **HER2+** et donc classés LUMINAL-B et **16,26 %** des cas avait uniquement l'expression du récepteur **HER-2/NEU** est donc classés HER-2 positif.

L'évaluation de la réponse tumorale a été effectuée uniquement pour le groupe HER-2 POSITIF. Il s'agissait d'un total de **20 patientes**, dont uniquement **13 patientes** dont l'évaluation de la réponse tumorale était possible.

Nous avons remarqué que les patientes ayant un HER-2 positif étaient associées à un stade avancé (III et IV) du cancer du sein avec un pourcentage d'environ **70%** des cas. Alors que les stades précoces présentaient environ **20 %** de la population d'étude. De plus, **40%** des patientes avaient des métastases principalement au niveau du foie, os et les poumons, donc associés à un mauvais pronostic.

Nous avons constaté une réponse tumorale hétérogène de chaque patiente vis-à-vis les protocoles indiqués. Chez le même patient et d'une ligne à une autre et entre traitement adjuvant ou néoadjuvant, on peut observer différents profils de réponse tumorale (**Tableau 04**).

Dont une réponse complète a été observée dans quatre cas, Ces patientes étaient principalement du stade IIB, IIA, IIIB. Elles ont été mises sous traitement anti-HER-2 en néoadjuvant en combinaison avec Taxotère.

Alors que, deux patientes ont développé une réponse partielle, ces patientes étaient du stade avancé IV. Les deux patientes sont métastatiques, elles ont été soumises au traitement anti-HER-2 en néoadjuvant et palliatif respectivement, en combinaison avec le Taxotère.

Deux patientes ont eu une stabilité vis à vis du protocole indiqué, qui consistait en l'utilisation du trastuzumab en combinaison avec les taxotère pour deux cas en néoadjuvant) et en combinaison avec dénosumab et Navalbine dans deux cas en adjuvant.

En effet, on a observé une progression de la maladie chez 5 cas. Ces patientes étaient du stade avancé (IV) montrant un très mauvais pronostic pour ce groupe de patientes. Elles ont subi un traitement anti-HER-2 indiqué en adjuvant/néoadjuvant en combinaison avec une chimiothérapie taxotère, xeloda, endoxan ou thérapie ciblée, lapatinib.

Cette différence observée entre les membres du même groupe peut être expliqué par l'hétérogénéité des tumeurs mammaires présentant un statut HER-2 positif. Il a été rapporté que le profil moléculaire des tumeurs peut être différents d'un patient à un autre [221]. Ils peuvent présentés également différentes altérations génétiques, ceci dépend du degré de malignité de la

cellule, du type d'altération moléculaires et d'agressivité de la tumeur qui peut être influencé par le microenvironnement tumorale [222].

**Tableau 4:** Statut de la réponse tumorale au trastuzumab chez le groupe HER-2 positif.

Patients 2+	Her-	stade	métastase	type de traitement	Réponse tumorale
01		IV	<b>oui</b>	Adjuvant	Progression ( <b>Résistance</b> )
02		IV	<b>oui</b>	<b>Néoadjuvant</b>	Progression ( <b>Résistance</b> )
03		IIA	non	<b>Néoadjuvant</b>	Réponse complète
04		IV	non	<b>Néoadjuvant</b>	Stabilité ( <b>Résistance</b> )
05		--	non	<b>Néoadjuvant</b>	Stabilité ( <b>Résistance</b> )
06		IV	non	<b>Néoadjuvant</b>	Réponse partielle
07		--	<b>oui</b>	Adjuvant	Progression ( <b>Résistance</b> )
08		IIB	non	<b>Néoadjuvant</b>	Réponse partielle
09		IV	<b>oui</b>	<b>Néoadjuvant</b>	Réponse complète
10		IIIB	non	<b>Néoadjuvant</b>	Réponse complète
11		IV	<b>oui</b>	<b>Néoadjuvant</b>	Progression ( <b>Résistance</b> )
12		--	non	<b>Néoadjuvant</b>	Réponse complète
13		--	non	Adjuvant	Progression ( <b>Résistance</b> )
14		IIB	non	Adjuvant	Non évaluable
15		IV	<b>oui</b>	Adjuvant	Non évaluable
16		IV	<b>oui</b>	Adjuvant	Non évaluable
17		--	non	Adjuvant	Non évaluable
18		IV	<b>oui</b>	<b>Néoadjuvant</b>	Non évaluable
19		--	non	Adjuvant	Non évaluable

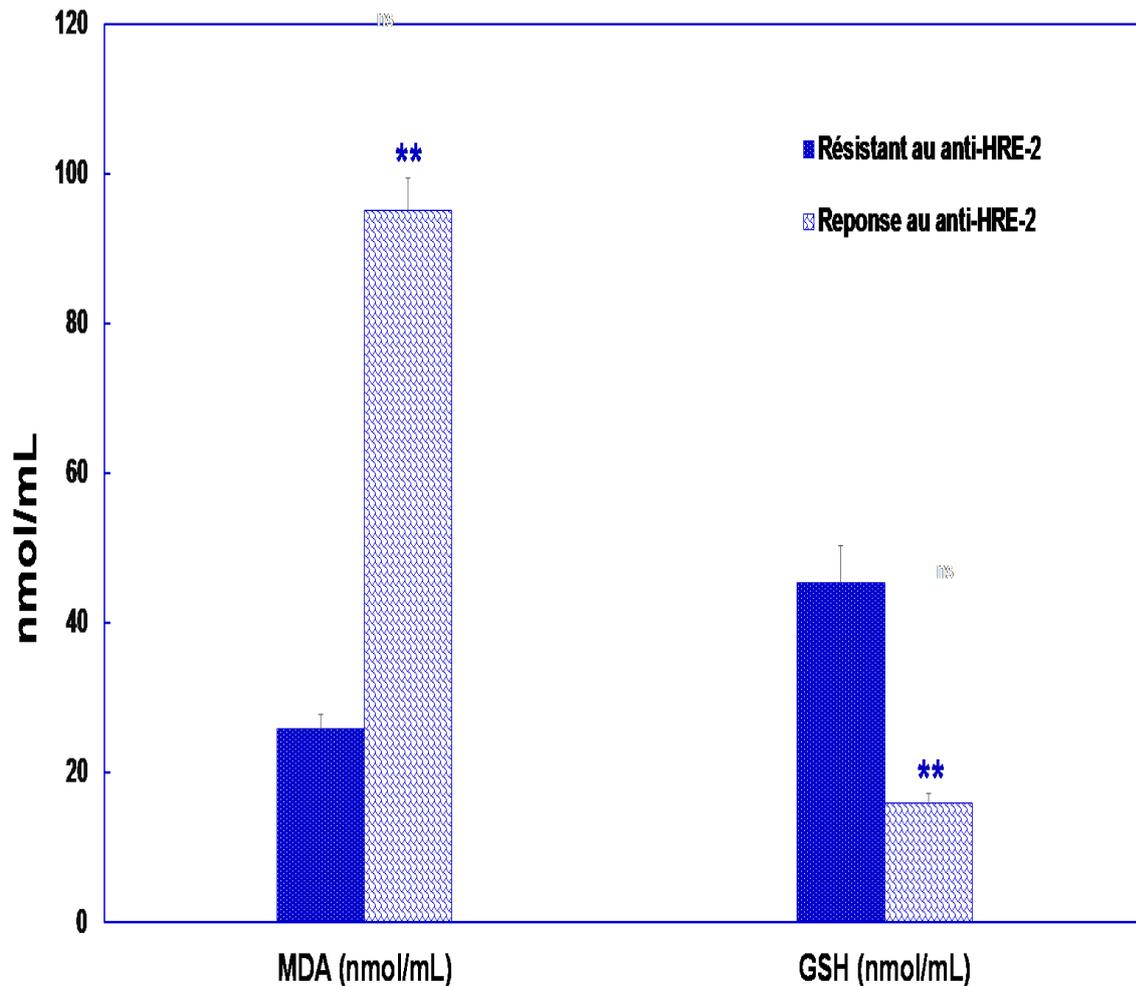
### 2.3. Association de la réponse tumorale avec le statut redox des patients.

Les thérapies anti-cancéreuses ciblées impliquent des inhibiteurs de la tyrosine kinase et des anticorps monoclonaux, il est connu que le principe d'action de certaines thérapies ciblées notamment l'HERCEPTIN, repose sur l'induction du stress oxydatif [223]. La régulation du stress oxydatif est encore émergente dans les thérapies ciblées contre le cancer [224]. Les espèces réactives de l'oxygène (ROSs) ont été liées étroitement aux effets cytotoxiques, c'est à dire une élévation accrue des ROSs engendre un stress oxydatif qui conduit à la mort de la cellule [225].

Nous suggérons dans le present travail que cette résistance observée chez un groupe de patientes est peut-être due à un déséquilibre du stress oxydatif. Afin de pouvoir répondre à cette problématique, nous avons évalué les marqueurs du stress oxydatif (MDA et GSH) don't une augmentation significative du GSH ( $p < 0,01$ ) est observée chez le groupe resistant par rapport au groupes ayant developpé une réponse envers le trastuzumab, corrélé à une diminution significative dans le taux de MDA ( $p < 0,01$ ) (**Tableau 05**) (**Figure 32**).

**Tableau 5** : Association du MDA et GSH avec la réponse tumorale à l'HERCEPTIN (anti-HER-2).

	MDA (nmol/mL)	GSH (nmol/mL)
<b>Résistant à l'anti-HRE-2</b>	25,93±1,8	45,35±4,9
<b>Réponse à l'anti-HRE-2</b>	95,14±4,3	15,88±1,33



**Figure 33 :** Taux de MDA et GSH en fonction de la réponse tumorale à L'HERCEPTIN.

Cette observation est peut-être expliquée par le fait que certaines cellules cancéreuses, par rapport aux cellules normales, sont soumises à un stress oxydatif accru. Cependant, Un contreverse du statut redox a été rapporté chez les patientes atteintes du cancer, il a été révélé que dans un stade précoce du cancer, une élévation accrue des ROSs était associée à une augmentation des niveaux d'anti-oxydants. Cependant, ceci est inversé dans les stades avancés du cancer où une augmentation en faveur des pro-oxydants par rapport aux antioxydants est révélée. Dans ce cas, on suggère que la cellule cancéreuse et afin d'empêcher sa mort cellulaire par ADCC et assurer sa survie, elle favorise la production des anti-oxydants.



***Conclusions et  
perspectives***

# CONCLUSION

# GENERALE

Malgré les progrès réalisés ces dernières années dans le développement des traitements plus spécifique à la tumeur, qui cible uniquement la cellule tumorale et non pas la cellule normale. Comme le cas des thérapies ciblées. La cellule tumorale ne cesse de développer des mécanismes d'échappement aux différents traitements, afin d'assurer sa survie.

Dans ce travail, en explorant l'effet de l'une des thérapies ciblées introduite dans le traitement des cancers du sein, l'Herceptin, qui cible spécifiquement le sous-type moléculaire sur-exprimant le HER-2. Ces patients étaient principalement du stade avancés (III et IV), dont **50%** ayant développé une métastase.

Nous avons rapporté qu'au sein du même groupe de patients, différents profile de réponse tumorale aux traitements indiqués. Cette réponse, peut être complète, partielle ou dans certain cas nous avons remarqué une stabilité. Cependant, environ **30%** de la population étudier a révélé une progression de la tumeur malgré l'introduction du même type de traitement qui est dans notre cas le trastuzumab.

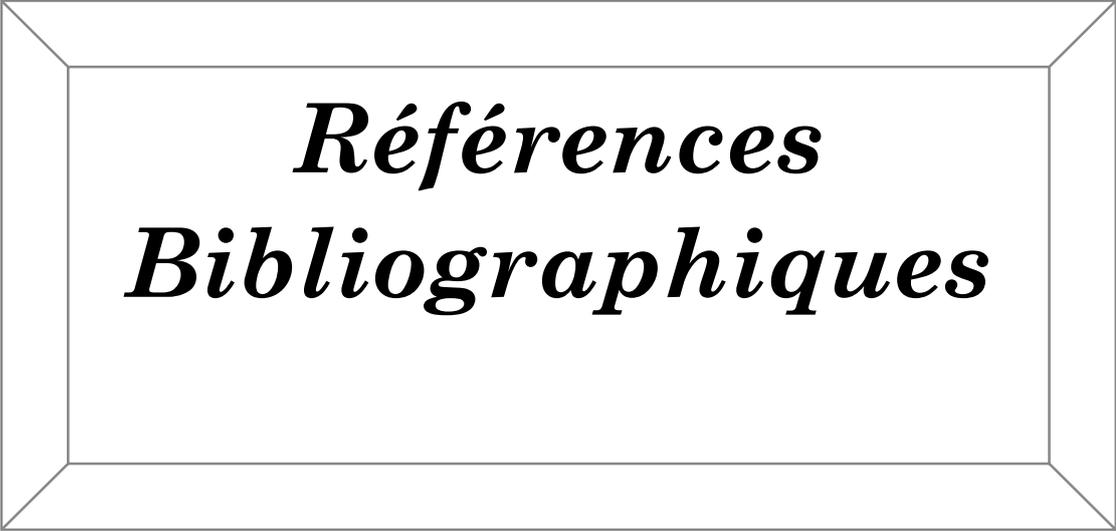
On peut dire que la résistance des cellules cancéreuses au Trastuzumab permet l'activation des mécanismes qui leur permettent d'être plus malignes qu'auparavant, un inversement de la balance anti-oxydant/pro-oxydant est installé dans les cellules cancéreuses en faveur des anti-oxydants dans notre cas le GSH afin de pouvoir résister à l'action du Trastuzumab.

On conclut que le cancer du sein devient de plus en plus agressif récemment en raison de sa tentative de survie et de son développement de plusieurs mécanismes de résistance aux différentes démarches thérapeutiques y compris les thérapies ciblées, alors qu'il est devenu plus dangereux et plus mortel dans le monde.

Finalement, chaque patiente atteinte du cancer du sein répond au traitement par le Trastuzumab différemment d'une patiente à l'autre, même si nous appliquons le même protocole de traitement (en combinaison ou en monothérapie).

On envisage dans le futur d' :

- Effectuer une étude sur une population plus large afin de confirmer l'implication du stress oxydatif dans la résistance au Trastuzumab.
- Evaluer le statut du stress oxydatif au niveau cellulaire par des expériences ex-vivo afin de pouvoir comprendre le mécanisme exact des éléments du stress oxydatif dans le développement d'une résistance vis-à-vis l'HERCEPTIN.
- Modulation des marqueurs du stress oxydatif afin d'empêcher la résistance au Trastuzumab.
- Développer des inhibiteurs ou des bloqueurs synthétiques des pro-oxydants.



***Références  
Bibliographiques***

# Références Bibliographiques

- [1] Barrios, C. H. (2022). Global challenges in breast cancer detection and treatment. *The Breast*, 62, S3-S6.
- [2] Higgins, M. J., & Baselga, J. (2011). Targeted therapies for breast cancer. *The Journal of clinical investigation*, 121(10), 3797-3803. ;
- [3] Alvarez, R. H., Valero, V., & Hortobagyi, G. N. (2010). Emerging targeted therapies for breast cancer. *J Clin Oncol*, 28(20), 3366-3379.
- [4] Baliu-Piqué, M., Pandiella, A., & Ocana, A. (2020). Breast cancer heterogeneity and response to novel therapeutics. *Cancers*, 12(11), 3271.
- [5] Burguin, A., Diorio, C., & Durocher, F. (2021). Breast cancer treatments: updates and new challenges. *Journal of Personalized Medicine*, 11(8), 808.
- [6] Collignon, J., Lousberg, L., Schroeder, H., & Jerusalem, G. (2016). Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 8, 93.
- [7] Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World journal of clinical oncology*, 8(2), 120.
- [8] Gumusay, O., Vitiello, P. P., Wabl, C., Corcoran, R. B., Bardelli, A., & Rugo, H. S. (2020). Strategic combinations to prevent and overcome resistance to targeted therapies in oncology. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 40, e292-e308.
- [9] Pinto, A. C., Ades, F., de Azambuja, E., & Piccart-Gebhart, M. (2013). Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. *The Breast*, 22, S152-S155.
- [10] Ocaña, A., Amir, E., & Pandiella, A. (2020). HER2 heterogeneity and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates. *Breast Cancer Research*, 22(1), 1-3.
- [11] Luque-Cabal, M., García-Tejido, P., Fernández-Pérez, Y., Sánchez-Lorenzo, L., & Palacio Vázquez, I. (2016). Mechanisms Behind the Resistance to Trastuzumab in HER2-Amplified Breast Cancer and Strategies to Overcome It. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 10(Suppl 1), 21-30.
- [12] Kamina P, Martinet C. (2012). Anatomie Clinique. *Maloine*, Tome II, édition, 2(1). 03181-7 : 35-44.
- [13] Travade, A., Isnard, A., & Gimbergues, H. (2000). *Imagerie de la pathologie mammaire*. Masson 223 p.40.
- [14] Kane, A., Frey, C., & Villet, R. (2013). Drainage lymphatique du sein et des tumeurs mammaires. *Oncologie*, 15(6), 277-283.
- [15] Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur.
- [16] Harris, J. R., Lippman, M. E., Osborne, C. K., & Morrow, M. (2012). *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [17] Balleyguier, C. (2013). *Elastographie-IRM pour le diagnostic et la caractérisation des lésions du sein* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- [18] Morère, J. F., Aapro, M. S., Penault-Llorca, F., & Salmon, R. (2007). *Le cancer du sein*. Springer Paris.
- [19] Elamrani, A., Khyatti, M., Benhassou Mustapha, S., Moulay Mustapha, E. (2013). Cancer du sein : Données Actuelles Breast cancer : Current Datas. ScienceLib Editions Mersenne.; Volume 5.3. Sung H, Fe
- [20] Mombelli, S. (2014). *Cancers du sein et immunologie anti-tumorale ; Thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'université de Reims, champagne-ardenne ; école doctorale sciences technologie et santé (547) ; 184: 30, 31, 34.*

- [21] **Tavassoéli F.A., Devilee, P. (2003).** WHO, pathology and genetic tumors of the breast and female genital organs.
- [22] **Ade, C., Petit T., (2014).** Mémento de pathologie ; 4<sup>ème</sup> édition ; ISBN : 978-2-8183-0178-4 : 260 , 261.
- [23] **Roger, P., Delfour, C., Ragu N., Serre, I., Baldet, P., Taourel P. (2004).** Des Cancers Du Sein Sans Signe En Mammographie : Quand Et Pourquoi ; Journal de radiologie ; 85 : 2063- 2067 : 2064.
- [24] **Monge, M., Bergeron, C., Lacroix, L., Olichon, D., Schalageter, M. (2006).** Cancérologie Et Biologie. Marqueurs Tumoraux Organe Par Organe ; Paris, Elsevier ; ISBN : 2-84299-789- 1 : 32.
- [25] **Loriot, Y., Mordant, P. (2011).** Carcérologie ; Elsevier Masson ; ISBN : 9782294703751 ; 497, 500, 510.
- [26] **Ganesh, N., Rahul, D., Jyotsana, S. (2015).** Divers types et gestion du cancer du sein : un aperçu . *Journal of advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2015 ; 1(2) : 1096126.
- [27] **Franchet, C ; Duprez-Paumier, R; Lacroix-Triki, M. (2015)** Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015. *Bulletin du Cancer*, 2015; vol. 102, n° 6
- [28] **Sobin, L., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, CH. (2010).** TNM classification des tumeurs malignes ; ISBN : 978-2-84225-126-0 : 173 -176.
- [29] **Abrahão, K., Bergmann, A., Aguiar, S., Claudio, L., Thuler, S. (2014).** Determinants of advanced stage presentation of breast cancer in 87,969 Brazilian women ; *Maturitas*; 82 : 365-370
- [30] **Giuliano, A. E., Edge, S. B., & Hortobagyi, G. N. (2018).** of the AJCC cancer staging manual: breast cancer. *Annals of surgical oncology*, 25(7), 1783-1785.
- [31] **Galant, C., Berlière, M., Leconte, I., Marbaix, E. (2010).** Overview of histopathological prognostic factors in breast cancer; *imagerie de la Femme* ; 20 : 9-17
- [32] **Scottè, F., Colonna, P., Andrieu, J-M. (2002).** Cancérologie; Marketing S.A; ISBN : 2- 7298-1196-6: 180
- [33] **Guillevin, L. (2011).** *Sémiologie médicale*. Lavoisier.
- [34] **Ahmadaye, IK., Bendahhou, K., Mestaghanmi, H., Saile, R., Benider, A. (2016).** Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal*, 2016 ; vol. 25, n° 74
- [35] **Sorlie, T. (2004).** Molecular Portraits of breast cancer : tumour subtypes as distinct disease entities . *European Journal of Cancer*, 40(18) : 2667-2675
- [36] **Johansson, I., Killander, F., Linderholm, B., Hedenfalk, I. (2014).** Molecular profiling of male breast cancer – Lost in translation? *Journal of Biochemistry & Cell Biology* ; 53: 526- 535:530
- [37] **Charan, M., Verma, A. K., Hussain, S., Misri, S., Mishra, S., Majumder, S., Ganju, R. K. (2020).** Molecular and cellular factors associated with racial disparity in breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5936.
- [38] **Golubnitschaja, O., Yeghiazaryan, K., Costigliola, V., Trog, D., Braun, M., Debald, M., Kuhn, W., Schild, H. (2013).** Risk Assessment, Disease Prevention And Personalised Treatments In Breast Cancer: Is Clinically Qualified Integrative Approach In The Horizon ; *Official journal of European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine (EPMA)* ; 4:6: 1.
- [39] **Lecarpentier, J. (2012).** Étude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. Thèse de doctorat en Santé Publique Spécialité Génétique Statistique. Paris : Université Paris-Sud XI, 2012, 277 p.
- [40] **Nkondjock, A; Ghadirian, P. (2005).** Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine sciences*, 2005; vol. 21, n° 02, p. 175–180.
- [41] **Migmotte, H. (2011).** maladie du sein ; Elsevier Masson; ISBN : 978-2-294-70543-4 : 24, 63, 65
- [42] **Guiu, S. (2015).** Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant. Thèse pour obtenir grade de docteur de l'Université de Bourgogne – Franche-Comté Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé. Dijon : Université de Bourgogne, p.160.

- [43] Nirav, R. S., Tanping, W . (2006). Current breast cancer risks of hormone replacement therapy in postmenopausal women; *Expert OpinPharmacoth* ; 7(18): 2455– 2463: 2460.
- [44] Pegdwende, O. (2014). Impact de l'âge dans le cancer du sein: du diagnostic à la qualité de vie des patientes. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur. France : Université de Bourgogne Discipline Épidémiologie et Santé Publique, 2014, 161 p.
- [45] Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., &Salehiniya, H. (2016). Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 17(sup3), 43-46.
- [46] Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Wang, S., Chen, R., Sun, K., & Wei, W. (2021). Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Communications*, 41(11), 1183-1194.
- [47]Mahjoub, N., Salem, B., Mokrani, A., Mansouri, H., Achouri, L., Chraiet, N., &Fehri, R.(2021). Epidemiological and anatomopathological profile of breast cancer in the region of North-West of Tunisia. *La TunisieMedicale*, 99(4), 441-448.
- [48] Horakovaa, D., Bouchalovab, K., Cwiertkad, K., Stepaneka, L., Vlckovaa, J ., Kollarovaa L.(2018). Risks and protective factors for triple negative breast cancer with a focus on micronutrients and infections. *BiomedPap Me*, 2018 ; vol. 162, n°1
- [49] Hamdi cherif M, zaidiZ ,Bouziid, S . (2015).Registre du cancer réseau régional Est et Sud-est Algérie. In : premier atlas cancer.2015
- [50]Association Waha de Constantine, plus de 900 cancéreux accueillis en 2020, Algérie presse service, <https://www.aps.dz/societe/116958-association-waha-de-constantine-plus-de-900-cancereux-accueillis-en-2020>. Consulter le : 25-05-2022.
- [51] Hamdi Cherif, M., Zaidi, Z., Abdellouche, D., Hamdi, S., Lakhdari, N., Djema Bendjazia, A., Guerra, D. (2010). Registre du cancer de Sétif (Algérie): incidence, tendance et survie, 1986–2005. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 2(4), 245-258.
- [52] Jean, M.,Frédérique, P., Matti, S ., Remy, S .(2007).le cancer du sein,ISBN :978-2-287-36071-8
- [53] Maxwell, F., Mellon, C., Bricout, M., Cauderlier, E ., Chapelier, M., Albiter , M ., Bourrier, P ., Espié, M ., Kerviler, E ., Bazelaire, C .(2015). Stratégie diagnostique devant un ganglion axillaire dans le cancer du sein ; *radiologie diagnostique et interventionnelle* ; 96: 507-519
- [54] Lisa, J., Christina, F .(2011).Eraly Diagnosis and Treatment of Cancer Breast ISBN-13 :978-1-4160-4932-6
- [55] Pelte, M-F .( 2006). Sénologie - Controverse à propos des cytoponctionsmammaires ; *imagerie de la femme* ; 35 : 197-8
- [56] Aissa, A., Ben Lassoued, M., Alouini, R. (2014). Breast biopsy: Reliability as a function of BIRADS; *imagerie de la femme*; 24:1-13
- [57] Lévy, L., Reizine, A., Suissa, M., Teman, G., Chiche, J . (2005). Comment je fais une biopsie échoguidée du sein ; *Imagerie de la Femme* ; 15 : 206-21
- [58] Fernandez, H ., chapron, C., Pouly, J.(2005). traité de gynécologie ; ISBN : 2-257-15063-5: 543
- [59] WAKS, Adrienne G, and Eric P. Winer. (2019) “Breast cancer treatment: a review”. *Jama* 321-3-288-300.
- [60] Institut National Du Cancer, (2015) Cancer du sein.
- [61] Service d'oncologie médicale, centre de lutte contre le cancer (CLCC) (2010) René-Gauducheau, institut de cancérologie de Nantes-Atlantique, boulevard Jacques-Monod, 44805 Nantes–Saint-Herblain, France.
- [62] Nirav R Shah, Tanping. W.,(2006). Current breast cancer risks of hormone replacement therapy in postmenopausal women; *Expert OpinPharmacoth* ; 7(18): 2455– 2463: 2460 -

- [63] **2e Congrès de la Société Française du Cancer. (2015).** -22-24 June 2015 • Palais des congrès, Paris Volume 102, Issue 6, Supplement 1, Pages S1-S129.
- [64] **Kahan A, Gisselbrecht S .(2007).** Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie ; John Libbey Eurotext ; ISBN : 978-2-7420 -0670-0 : 42, 50, 52, 64, 69, 71.
- [65] **Institut National Du Cancer, avril 2015c,** Cancer du sein.
- [66] **Pegram, M. D., Pietras, R., Bajamonde, A., Klein, P., Fyfe, G, 2005.** Targeted therapy: Wave of the future. *Journal of Clinical Oncology.* 23, 1776–1781.
- [67] **Mchover D, Schwarzenberg L et al 1982,** Traitement des leucémies aiguës myéloïdes par un Protocoll associant une chimiothérapie d'induction intensive, un traitement précoce de consolidation, une splénectomie et une chimiothérapie de maintien au long cours Preliminary study .*Nouv press Med.* 25 ; 11 (52) :3835-9.French.PMID :6819542
- [68] **O'Neill, V. J., Twelves, C. J. 2002,** Oral cancer treatment: Developments in chemotherapy and beyond. *British Journal of Cancer.* 87, 933–937.
- [69] **Kahn, A., Gisselbrecht, S. (Eds.) 2007,** *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie.* Montrouge : John Libbey Eurotext.
- [70] **Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., Johnston, P. G. 2013,** Cancer drug resistance: An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer.* 13(10):714–726.
- [71] **Canadian Breast Cancer Network Réseau canadien du cancer du sein, 2018**
- [72] **SHagufta,Amed I 2018 ,**Tamoxifen a pioneering drug : An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives *Eur J Med CHem.* 1;143:515-531.doi:10.1016/ j.ejmech..11.056Epub2017Nov24.PMID:29207335
- [73] **Maher, M. 2014,** Current and emerging treatment regimens for HER2-positive breast cancer. *Pharmacy and Therapeutics.* 39(3):206–212.
- [74] **Vidal: 2013,** Résumé des caractéristiques du produit Herceptin®. **Paris, France**
- [75] **Gemmete JJ, Mukherji SK. 2011,** Trastuzumab (Herceptin). *AJNR Am J Neuroradiol.* ;32(8):1373-4.
- [76] **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. 2001 .**Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* ;344(11):783-92.
- [77] **Baselga J. 2010,** Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii36-40.
- [79] **Oudard S, Elaidi RT. 2012,** Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: optimizing patient benefit. *Cancer Treat Rev.*;38(8):981-7.
- [80] **Clere, N. (2016).** Les traitements du cancer du sein. *Actualités pharmaceutiques,* 55(558), 20-25.
- [81] **Figuroa-Magalhaes MC, Jelovac D,Connolly R,Wolff AC, 2013,** Treatment ofHER2-positive breast cance.*Breast.*2014apr,23(2):128.136.
- [82] **Buxeraud, J., & Fougere, É. (2020).** Les médicaments du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques,* 59(598), 14-17.

- [83] Díaz-Gil, L., Brasó-Maristany, F., Locatelli, C., Centa, A., Gyórfy, B., Ocaña, A., & Pandiella, A. (2021). Modelling hypersensitivity to trastuzumab defines biomarkers of response in HER2 positive breast cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40(1), 1-16.
- [84] Saghatchian, M., Curtit, E., Coeffic, D., Flinois, A., & Levy, C. (2020). Real-life study of 7-year survival in patients treated with trastuzumab for HER2+ early breast cancer. *Bulletin du Cancer*, 107(7-8), 745-755.
- [85] Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England journal of medicine*, 344(11), 783-792.
- [86] Vogel, C. L., Cobleigh, M. A., Tripathy, D., Gutheil, J. C., Harris, L. N., Fehrenbacher, L., ... & Press, M. (2002). Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(3), 719-726.
- [87] Buzdar, A. U., Ibrahim, N. K., Francis, D., Booser, D. J., Thomas, E. S., Theriault, R. L., ... & Hortobagyi, G. N. (2005). Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 23(16), 3676-3685.
- [88] Selvarajan, S., Bay, B. H., Chng, M. J., & Tan, P. H. (2004). The HercepTest and routine C-erbB2 immunohistochemistry in breast cancer: any difference? *ANNALS-ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE*, 33(4), 473-476.
- [89] Nagaria, T. S., Shi, C., Leduc, C., Hoskin, V., Sikdar, S., Sangrar, W., & Greer, P. A. (2017). Combined targeting of Raf and Mek synergistically inhibits tumorigenesis in triple negative breast cancer model systems. *Oncotarget*, 8(46), 80804.
- [90] Linggi, B., & Carpenter, G. (2006). ErbB receptors: new insights on mechanisms and biology. *Trends in cell biology*, 16(12), 649-656.
- [91] Garrett, T. P., McKern, N. M., Lou, M., Elleman, T. C., Adams, T. E., Lovrecz, G. O., & Ward, C. W. (2002). Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor  $\alpha$ . *Cell*, 110(6), 763-773.
- [92] Burguin, A., Furrer, D., Ouellette, G., Jacob, S., Diorio, C., & Durocher, F. (2020). Trastuzumab effects depend on HER2 phosphorylation in HER2-negative breast cancer cell lines. *PLoS One*, 15(6), e0234991.
- [93] Moasser, M. M. (2007). The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26(45), 6469-6487.
- [94] Tai, W., Mahato, R., & Cheng, K. (2010). The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. *Journal of controlled release*, 146(3), 264-275.
- [95] Coussens, L., Yang-Feng, T. L., Liao, Y. C., Chen, E., Gray, A., McGrath, J., ... & Ullrich, A. (1985). Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science*, 230(4730), 1132-1139.
- [96] King, C. R., Kraus, M. H., & Aaronson, S. A. (1985). Amplification of a novel v-erb B-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*, 229(4717), 974-976.
- [97] Métayer, R. (2016). Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux. Médecine humaine et pathologie. dumas-01637834

- [98] Burguin, A., Furrer, D., Ouellette, G., Jacob, S., Diorio, C., & Durocher, F. (2020). Trastuzumab effects depend on HER2 phosphorylation in HER2-negative breast cancer cell lines. *PLoS One*, 15(6), e0234991.
- [99] Liu, Z., Sang, X., Wang, M., Liu, Y., Liu, J., Wang, X., & Cheng, H. (2021). Melatonin potentiates the cytotoxic effect of Neratinib in HER2+ breast cancer through promoting endocytosis and lysosomal degradation of HER2. *Oncogene*, 40(44), 6273-6283.
- [100] Ng, C. K., Martelotto, L. G., Gauthier, A., Wen, H. C., Piscuoglio, S., Lim, R. S., & Reis-Filho, J. S. (2015). Intra-tumor genetic heterogeneity and alternative driver genetic alterations in breast cancers with heterogeneous HER2 gene amplification. *Genome biology*, 16(1), 1-21.
- [101] Wang, X. Y., Zheng, Z. X., Sun, Y., Bai, Y. H., Shi, Y. F., Zhou, L. X., ... & Cao, D. F. (2019). Significance of HER2 protein expression and HER2 gene amplification in colorectal adenocarcinomas. *World journal of gastrointestinal oncology*, 11(4), 335.
- [102] Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *New England journal of medicine*, 357(1), 39-51.
- [103] Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*, 235(4785), 177-182.
- [104] Choi, J. H., Kim, K. H., Roh, K. H., Jung, H., Lee, A., Lee, J. Y., ... & Park, S. (2018). A PI3K p110 $\alpha$ -selective inhibitor enhances the efficacy of anti-HER2/neu antibody therapy against breast cancer in mice. *Oncoimmunology*, 7(5), e1421890.
- [105] Baumann, J., Wong, J., Sun, Y., & Conklin, D. S. (2016). Palmitate-induced ER stress increases trastuzumab sensitivity in HER2/neu-positive breast cancer cells. *BMC cancer*, 16(1), 1-15.
- [106] Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., & Press, M. F. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244(4905), 707-712.
- [107] pegman mD,et al. (2000);Cancer treat Res,103:57-75
- [109] Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I. I., Badoiu, S. C., Stefani, C., & Greabu, M. (2020). PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 173.
- [110] Lim, W., Mayer, B., & Pawson, T.(2015) Cell Signaling: Principles and Mechanisms; Garland Science: New York, NY, USA.
- [111] Hancock, J. F. (2003). Ras proteins: different signals from different locations. *Nature reviews Molecular cell biology*, 4(5), 373-385.
- [112] Garrett, T. P., McKern, N. M., Lou, M., Elleman, T. C., Adams, T. E., Lovrecz, G. O., ... & Ward, C. W. (2003). The crystal structure of a truncated ErbB2 ectodomain reveals an active conformation, poised to interact with other ErbB receptors. *Molecular cell*, 11(2), 495-505.
- [113] Zangouei, A. S., Barjasteh, A. H., Rahimi, H. R., Mojarrad, M., & Moghbeli, M. (2020). Role of tyrosine kinases in bladder cancer progression: an overview. *Cell Communication and Signaling*, 18(1), 1-14.
- [114] Paduch, M., Jeleń, F., & Otlewski, J. (2001). Structure of small G proteins and their regulators. *Acta Biochimica Polonica*, 48(4), 829-850.

- [115] Sukhtankar, D., Okun, A., Chandramouli, A., Nelson, M. A., Vanderah, T. W., Cress, A. E., & King, T. (2011). Inhibition of p38-MAPK signaling pathway attenuates breast cancer induced bone pain and disease progression in a murine model of cancer-induced bone pain. *Molecular pain*, 7, 1744-8069.
- [116] Sanz-Moreno, A., Palomeras, S., Pedersen, K., Morancho, B., Pascual, T., Galván, P., ... & Gonzalez-Suarez, E. (2021). RANK signaling increases after anti-HER2 therapy contributing to the emergence of resistance in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 23(1), 1-18.
- [117] Moasser, M. M. (2007). The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26(45), 6469-6487.
- [118] Sanchez-Vega, F., Mina, M., Armenia, J., Chatila, W. K., Luna, A., La, K. C., & Marra, M. A. (2018). Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas. *Cell*, 173(2), 321-337.
- [119] Hansel, T. T., Kropshofer, H., Singer, T., Mitchell, J. A., & George, A. J. (2010). The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature reviews Drug discovery*, 9(4), 325-338.
- [120] Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England journal of medicine*, 344(11), 783-792.
- [121] Gemmete JJ, Mukherji SK. (2011).Trastuzumab (Herceptin). AJNR Am J Neuroradiol. 32(8):1373-4
- [122] Hubbard SR. (2005). EGF receptor inhibition: attacks on multiple fronts. *Cancer Cell*. 7(4):287-8.
- [123] Hudis, C.A. (2007).Trastuzumab—Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. N. Engl. J. Med.357, 39–51. [CrossRef] [PubMed]
- [125] Olofsson S., Norrliid H., Karlsson E., Wilking U., Tennvall G.R. (2016).Societal cost of subcutaneous and intravenous trastuzumab for HER2-positive breast cancer—An observational study prospectively recording resource utilization in a Swedish healthcare setting. *Breast*. 29:140–146.
- [126] European Medicines Agency . European Medicines Agency; London: ( 2013). CHMP assessment report herceptin. CHMP assessment report.
- [127] Franken M.G., Kanters T.A., Coenen J.L., de Jong P., Koene H.R., Lugtenburg P.J. (2018). Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in The Netherlands. *Anti Canc Drugs*. 29(8):791–801.
- [128] Burcombe, R., Chan, S., Simcock, R., Samanta, K., Percival, F., & Barrett-Lee, P. (2013). Subcutaneous trastuzumab (Herceptin®): a UK time and motion study in comparison with intravenous formulation for the treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Advances in Breast Cancer Research*, 2013.
- [129] Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England journal of medicine*, 344(11), 783-792.
- [130] Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., ... & Blackwell, K. (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England journal of medicine*, 367(19), 1783-1791.
- [131] Burris, H. A., Rugo, H. S., Vukelja, S. J., Vogel, C. L., Borson, R. A., Limentani, S., ... & O'Shaughnessy, J. A. (2011). Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 29(4), 398-405.
- [132] Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. 2005, Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet*. déc;37(12):13156.

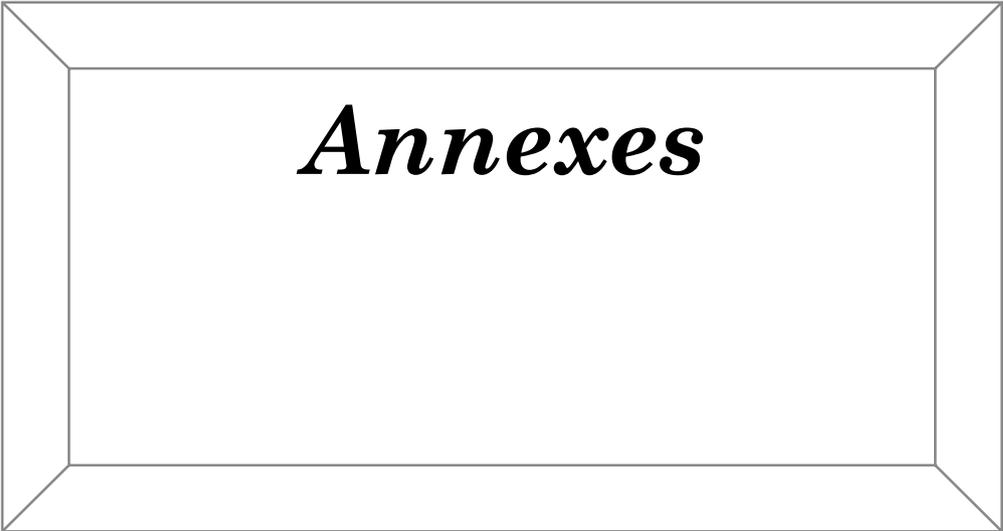
- [133] Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. 2005, Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.*;2(3):e73.
- [134] Doyle LA, Ross DD. 20 oct 2003, Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). *Oncogene.*;22(47):7340-58.
- [135] Duong MN, Cleret A, Matera E-L, Chettab K, Mathé D, Valsesia-Wittmann S, et al. 24 avr 2015, Adipose cells promote resistance of breast cancer cells to trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Breast Cancer Res BCR.*;17(1):57.
- [136] Duong MN, Cleret A, Matera E-L, Chettab K, Mathé D, Valsesia-Wittmann S, et al. 24 avr 2015, Adipose cells promote resistance of breast cancer cells to trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Breast Cancer Res BCR.* 24 avr 2015;17(1):57.
- [137] Wheeler DL, Huang S, Kruser TJ, Nechrebecki MM, Armstrong EA, Benavente S, et al. 26 juin 2008, Mechanisms of acquired resistance to cetuximab: role of HER (ErbB) family members. *Oncogene.* , 27(28):3944-56.
- [138] D'Amato V, Raimondo L, Formisano L, Giuliano M, De Placido S, Rosa R, et al. déc 2015 Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer. *Cancer Treat Rev.* ;41(10):877-83.
- [139] Gilbert LA, Hemann MT. 29 oct 2010, DNA damage-mediated induction of a chemoresistant niche. *Cell.*;143(3):355-66.
- [140] Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, Penuel E, Burton L, Chan E, et al. 26 juill 2012; Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. *Nature.*;487(7408):505-9.
- [141] Wheeler DL, Huang S, Kruser TJ, Nechrebecki MM, Armstrong EA, Benavente S, et al. 26 juin 2008, Mechanisms of acquired resistance to cetuximab: role of HER (ErbB) family members. *Oncogene.*;27(28):3944-56.
- [142] Nahta R. 2012, Molecular Mechanisms of Trastuzumab-Based Treatment in HER2-Overexpressing Breast Cancer. *ISRN Oncol.*; 2012:428062).
- [143] Nahta R, Esteva FJ. 2007, Trastuzumab: triumphs and tribulations. *Oncogene.*;26(25):3637-43).
- [144] Nahta R, Yu D, Hung MC, Hortobagyi GN, Esteva FJ. 2006, Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol.*;3(5):269-80
- [145] M. A. Molina, R. Saez, E. E. Ramsey et al., 2002, "NH2-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 8, no. 2, pp. 347-353,).
- [146] . M. Scaltriti, F. Rojo, A. Ocana et al., 2007, "Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to AntiHER2 therapies in breast cancer," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 99, no. 8, pp. 628-638,).
- [147] S. Lennon, C. Barton, L. Banken, L. Gianni, M. Marty, and J. Baselga, 2009, "Utility of serum HER2 extracellular domain assessment in clinical decision making: pooled analysis of four trials of trastuzumab in metastatic breast cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 10, pp. 1685-1693.
- [148] Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. 2009, Resistance to trastuzumab in breast cancer. *Clin Cancer Res*;15(24):7479-91).
- [149] . K. L. Carraway, S. A. Price-Schiavi, M. Komatsu, S. Jepson, A. Perez, and C. A. Carothers Carraway, 2001, "Muc4/sialomucin complex in the mammary gland and breast cancer," *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, vol. 6, no. 3, pp. 323-337.
- [150] P. Nagy, E. Friedlander, M. Tanner et al., 2005, "Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing cancer cell line," *Cancer Research*, vol. 65, no. 2, pp. 473-482,).

- [151] L. Y. W. Bourguignon, H. Zhu, B. Zhou, F. Diedrich, P. A. Singleton, and M. C. Hung, 2001., "Hyaluronan Promotes CD44v3-Vav2 Interaction with Grb2-p185HER2 and Induces Rac1 and Ras Signaling during Ovarian Tumor Cell Migration and Growth," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 52, pp. 48679–48692.
- [152] S. Ghatak, S. Misra, and B. P. Toole, 2002, "Hyaluronan oligosaccharides inhibit anchorage-independent growth of tumor cells by suppressing the phosphoinositide 3-kinase/Akt cell survival pathway," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 41, pp. 38013–38020.
- [153] Bachman KE, Argani P, Samuels Y, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. 2004 ,The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol Ther*;3(8):772-5).
- [154] Perez-Tenorio G, Alkhori L, Olsson B, Waltersson MA, Nordenskjold B, Rutqvist LE, et al. 2007 , PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer. *Clin Cancer Res.* ;13(12):3577-84).
- [155] Gutteridge JM and Halliwell B 1992, Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. *Free Radic Biol Med* 12, 93-95.
- [156]. slim RM, Toborek M, Watkins BA, Boissonneault GA and Hennig B 1996, Susceptibility to hepatic oxidative stress in rabbits fed different animal and plant fats. *J Am Coll Nutr* 15, 289-294.
- [157] Ames BN, Shigenaga MK and Hagen TM 1993, Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 7915-7922.
- [158] Sosa, V. et al. Oxidative stress and cancer: 2013, An overview. *Ageing Res. Rev.* 12, 376–390 .
- [159] Finkel, T. & Holbrook, N. J. 2000, Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408, 239–247 .
- [160] Finkel, T. & Holbrook, N. J. 2000, Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408, 239–247 .
- [161] - Boveris A, Oshino N and Chance B 1972, The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochem J* 128, 617-630.
- [162] Hansford RG, Hogue BA and Mildaziene V 1997, Dependence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation by rat heart mitochondria on substrate availability and donor age. *J Bioenerg Biomembr* 29, 89-95.
- [163] Droge W 2002, Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82, 47-95.
- [164] Mates et al, 1999; Powers & Lennon, 1999 Mates JM, Perez-Gomez C and Nunez de Castro I ,Antioxidant enzymes and human diseases. *ClinBiochem* 32, 595-603.
- [165] Powers SK and Lennon SL 1999, Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 58, 1025-1033.
- [166] Ji LL, Fu R and Mitchell EW 1992, Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol* 73, 1854-1859.
- [167] Packer L, Tritschler HJ and Wessel K 1997, Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 22, 359-378.
- [168]; Pamplona R, Portero-Otin M, Ruiz C, Gredilla R, Herrero A and Barja G 2000 , Double bond content of phospholipids and lipid peroxidation negatively correlate with maximum longevity in the heart of mammals. *Mech Ageing Dev* 112, 169-183288.
- [169] Hong JH, Kim MJ, Park MR, Kwag OG, Lee IS, Byun BH, Lee SC, Lee KB and Rhee SJ 2004, Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta* 340, 107-115.
- [170] Peng et al, 2000, Peng J, Jones GL and Watson K 2000, Stress proteins as biomarkers of oxidative stress: effects of antioxidant supplements. *Free Radic Biol Med* 28, 1598-1606

- [171] Welch WJ 1992, Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 72, 1063-1081.
- [172] Essig DA and Nosek TM 1997, Muscle fatigue and induction of stress protein genes: a dual function of reactive oxygen species? *Can J Appl Physiol* 22, 409-428.
- [173] Richter C, Park JW and Ames BN 1988, Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 6465-6467
- [174],). Beckman KB and Ames BN 1998, The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 78, 547-581
- [175] Pelicano, H., Carney, D. & Huang, P. ROS 2004, stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist. Updat.* 7, 97–110 .
- [176] Hecht, F. et al. 2016, The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor Biol.* 37, 4281–4291 .
- [177] Meitzler, J. L. et al. 2014, NADPH Oxidases: A Perspective on Reactive Oxygen Species Production in Tumor Biology. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 2873–2889 .
- [178] Yang, Y. et al. 2016, Mitochondria and Mitochondrial ROS in Cancer: Novel Targets for Anticancer Therapy. *J. Cell. Physiol.* 231, 2570–2581 .
- [179] Martínez-Reyes, I. & Cuezva, J. M. 2014, The H<sup>+</sup>-ATP synthase: A gate to ROS-mediated cell death or cell survival. *Biochim. Biophys. Acta* 1837, 1099–1112 .
- [180] Liou, M.-Y. & Storz, P. 2010, *Reactive oxygen species in cancer. Free Radic Res.* 44.
- [181] Fiaschi, T. & Chiarugi, P. 2012, Oxidative stress, tumor microenvironment, and metabolic reprogramming: A diabolic liaison. *Int. J. Cell Biol.*
- 182] Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
- [183] Spies, M., & Chemla, Y. R. (2016). *Single-molecule Enzymology: Fluorescence-based and High-throughput Methods*. Academic Press.
- [184] Nishino, M., Jagannathan, J. P., Krajewski, K. M., O'Regan, K., Hatabu, H., Shapiro, G., & Ramaiya, N. H. (2012). Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR. American journal of roentgenology*, 198(4), 737–745.
- [185] Passildas .J. 2019 , *Les cancrs du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimioinduite chez les femmes jeunes atteinte d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostique de la rechute du cancer du sein triple négatif, université Clermont Auvergne.* ; 7
- [186] Belkacémi , Y. , Boussen , H. , Hamdi - Cherif , M. , Benider , A. , Errihani , H. , Mrabti , H. , ... & Gligorov , J. ( 2010 ) . Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord . 32 ° Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire . Journées , Strasbourg , FRA , 2010-11-03 : La femme jeune face au cancer du sein ( Strasbourg , / Young woman facing breast cancer .
- [187] Garnier , L. ( 2017 ) . Les biomarqueurs à visée pronostique dans le cancer du sein . Thèse de doctorat en pharmacie en ligne . Université d'Aix - Marseille . Pagination multiple
- [188] EL Adjmi ,W. ,O.Ben Hamida ,K.Limam,H.Hmmami ,A.Sellem .(2020). Médecine nucléaire,hopital militaire principal d'instrudction ,Tunis,Tunisie
- [189] Zaki, H.M., Garba-Bouda, O., Garba, S.M., Nouhou, H.(2013) : Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer*, Vol 5: 185– 191.

- [190] Schwegler, J.S. (2012) : Der Mensch-Anatomie und Physiologie. Georg Thieme Verlag.
- [191] Bouaalloucha,s., Asmouki;H., et Soummanni,A( 2012). Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech .Marrakech-Maroc.Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech
- [192] Classe, J. M. (2016). Cancer du sein :dépisatge et prise en charge :Elsevier Masson
- [193] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F.(2015):Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer Vol 136
- [194] Le Corgne, A. (2016) .! role du pharmacien d'officine dans la parise en charge du cancer du sein après chirugie mammaire .Thèse de docorat en pharmacie en ligne Université de Bourgogne UFR des sciences de sante circonscription pharmacie Pagination multiple
- [195] Tahari,Z.,Medjdoub,A., et al. (2009). Etude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest algérien : à propos de 81cas. Afr. Cancer ;1:196-9
- [196]Tardivon A, Malhaire C. (2009). *Cancer du sein (I). Épidémiologie, facteurs de risque, imagerie. EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire* 2009;1-30 [Article 34-800-A-40].)
- [197] Kahlenborn, C., Modugno, F., Potter, D. M., & SEVERS, E. W. B. (2006, October). L'utilisation de contraceptifs oraux en tant que facteur de risque de cancer du sein chez la femme préménopausée: méta-analyse. In *Mayo Clin Proc* (Vol. 81, No. 10, pp. 1290-1302).
- [198] M. Espié, A et al,840-A-(2015) Épidémiologie du cancer du sein, EMC,p 3-25
- [199] Hunter, DJ., et al. (2010). Oral contraceptive use and breast cancer; a prospective study of young women Canc766er Epidemiology Biomarkers and Prevention. ; 19:2496– 2502; 23.
- [200] Nkondjock.A ET Ghadirian.P 2015 , risk factors and risk reduction of breast cancer. Med science Paris, vol 21; 2015 ; 175 -180
- [202] Zemmouli, S.(2020) Etude épidimiologique et histo-pathologie du cancer du sein dabs la région d'El-Oued.Université Echahid Hamma Lakhdar .ElOued .Mémoire fin d'étude en ligne .Pagination multiple
- [203] Marpeau O et al , 2008 , Cancers du sein bilatéraux synchrones facteurs de risque diagnostic ,histologie,traitement Gynécologie Obstétrique et Fertilité :36-35-44 ;
- [204] Brewer, H., Jones, M., Schoemaker, M., Ashworth, A., J Swerdlow, A. (2017) : Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res. Treat. Vol 165.
- [205] Dufoure C;(2007). Intérêt de l'IRM dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune ; thèse de doctorat en médecine en gynécologie obstétrique ; université paris Val de Marn : 16.
- [206] Znati K., BennisS., Abbass F., Akasbi Y and al, (2014). "Cancer du sein chez la femme Dans le NordEst Du Maroc. " Gynécologie Obstérique & Fertilité 2014 ; 42, (3): 149-54.
- [207] Elketroussi, F., & Benrabah, L. (2018). Profil épidémiologique des cancers du sein masculin à Oran, Algérie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66, S158.
- [208] Bellel, M et boukhenaf, Y. (2018). Étude statistique, histologique et moléculaire du cancer du sein dans la région de Constantine. ; 13-15, 54, 60, 62, 63, 64, 67, 68.)

- [209] **Sahraoui, G., Khanchel, F., Chelbi, E. (2017)**, Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *Pan Afr. Med. J.* ; 3.
- [210] **Diallo, MS., et al. (1996)**. Les tumeurs du sein: épidémiologie, Clinique, anatomie pathologique et pronostic. *Medicine d'Afrique Noire*;43(5):298-301.
- [211] **Das U, Lakshmaiah K, Lokanatha D, Babu G, Jacob L, Babu S (2015)**. Breast cancer in women of younger than 35 years: a single center study; *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis* ; 6: 261 : 3.
- [212] **Gouedfel K; (2013)**. Mémoire : Contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostiques du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années : 56-58
- [213] **Hammam, N. (2009)**. Evaluation de l'immuno-marquage par les RH et l'Herceptest dans le cancer du sein, thèse, Sidi Mohamed Ben Abdallah, Maroc. ; 99.
- [214] **Belkacem, S, (2011)**. Recherche de mutations récurrentes sur le gène BRCA1 impliqué dans la prédisposition au cancer du sein héréditaire chez des jeunes patientes de l'ouest Algérien, université d'Oran. ; 68.
- [215] **Benahmed, N. (2002)**. *Optimisation de réseaux de neurones pour la reconnaissance de chiffres manuscrits isolés: Sélection et pondération des primitives par algorithmes génétiques*. École de technologie supérieure.
- [216] **Bekhouché-Guendouz, N. (2011)**. *Evaluation de la durabilité des exploitations bovines laitières des Bassins de la Mitidja et d'Annaba* (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine).
- [217] **Nait Behloul N. 2018**. Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran. Thèse de doctorat en sciences médicales, Université d'Oran 1 «Ahmed Ben Bella», 173p.
- [218] **Mamessier, E., Sylvain, A., Thibult, M. L., Houvenaeghel, G., Jacquemier, J., Castellano, R., & Olive, D. (2011)**. Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity. *The Journal of clinical investigation*, 121(9), 3609-3622.
- [219] **Bataille, B., Boulanger, L., Kotecki, N., Jouin, A., Lartigau, E., & Pasquier, D. (2017)**. Risque de récurrence locale en fonction de la classification moléculaire, exemple du cancer du sein. *Oncologie*, 19(3), 85-91.
- [220] **O'driscoll, L., & Clynes, M. (2006)**. Biomarkers and multiple drug resistance in breast cancer. *Current cancer drug targets*, 6(5), 365-384.
- [221] **Beckmann, M. W., Niederacher, D., Schnürch, H. G., Gusterson, B. A., & Bender, H. G. (1997)**. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *Journal of molecular medicine*, 75(6), 429-439.
- [222] **Lüönd, F., Tiede, S., & Christofori, G. (2021)**. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *British journal of cancer*, 125(2), 164-175.
- [223] **Li, Z., Song, Y., Hou, W., Qi, Y., Lu, X., Xue, Y., & Fang, Q. (2022)**. Atractylodin induces oxidative stress-mediated apoptosis and autophagy in human breast cancer MCF-7 cells through inhibition of the P13K/Akt/mTOR pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, e23081.
- [224] **Gurer-Orhan, H., Ince, E., Konyar, D., Saso, L., & Suzen, S. (2018)**. The role of oxidative stress modulators in breast cancer. *Current medicinal chemistry*, 25(33), 4084-4101.
- [225] **Askari, H., Rajani, S. F., Poorebrahim, M., Haghi-Aminjan, H., Raies-Abdollahi, E., & Abdollahi, M. (2018)**. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review. *Pharmacological Research*, 129, 44-55.



***Annexes***

## ANNEXE

### ANNEXE I : Les types de tumeurs bénignes du sein.

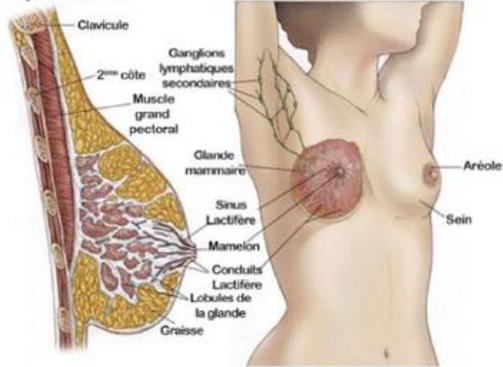
Type de tumeur	Définition	Age
Les adénofibromes (AF)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tumeur fréquentes</li><li>-Nodulaires d'origine mixte :adéno(épithéliale glandulaires),fibrome (conjonctive)</li><li>-le risque de transformer en un cancer est rare (0 ,1%)</li></ul>	Entre 15 et 30 ans
Les Kystes	<ul style="list-style-type: none"><li>-très fréquent</li><li>-Remplis de liquide sécrété par les cellules d'un ou plusieurs canaux galactophores fermes</li></ul>	Entre 25et 45ans
Adénom	<ul style="list-style-type: none"><li>-Une prolifération épithéliale pure</li><li>-il existe : adénom lacté chez la femme jeune enceinte ou allaitante,ou adénome tubuleux</li><li>- ne présente pas de risque de dégénérescence cancéreuse</li></ul>	Avant 40ans
Papillome intracanalair	<ul style="list-style-type: none"><li>-se développe à partir du canal galactophore et qui croit dans la lumière du</li><li>-il est soit unique et souvent rétro-mamelonnaire (papillome solitaire),soit multiple et périphérique au niveau des lobules</li></ul>	Solitaire (après 50ans) Multiple périphérique (40ans)
Lipome	<ul style="list-style-type: none"><li>-Assez rare</li><li>-constitué de du tissu conjonctif</li><li>-ne nécessitant aucun traitement</li><li>-ne présente pas de risque de dégénérescence cancéreuse</li></ul>	Aux delà de 45 ans
Tumeur phyllode	<ul style="list-style-type: none"><li>-Représente 0,3 à 4% des tumeurs du sein</li><li>-constituées d'une double prolifération épithéliale et conjonctive</li><li>-se distinguent en tumeurs bénignes, à malignité intermédiaire ou maligne</li></ul>	Entre et ans

**ANNEXE II : Classification TNM du cancer du sein (Sobin L ; Gospodarowicz M.K; Wittekind CH; 2010 ; TNM classification des tumeurs malignes )**

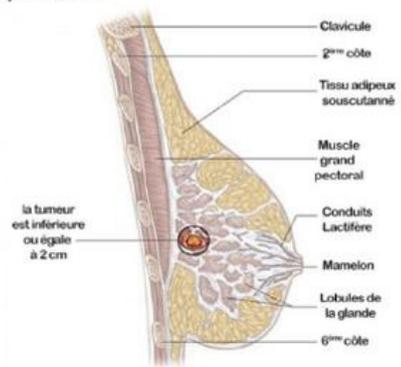
<p><b>T = tumeur primitive</b></p> <p><b>TX</b> : aucune information sur la tumeur</p> <p><b>T0</b> : tumeur non perceptible cliniquement</p> <p><b>Tis</b> : carcinome in situ ou maladie de Paget sans tumeur associée</p> <p><b>T1</b> : tumeur de 2 cm :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>T1mic</b> : micro-invasion <math>\leq</math> 1 mm</li> <li>- <b>T1a</b> : tumeur entre 1 et 5 mm</li> <li>- <b>T1b</b> : tumeur de 5 à 10 mm</li> <li>- <b>T1c</b> : tumeur de 1 à 2 cm</li> </ul> <p><b>T2</b> : tumeur de 2 à 5 cm</p> <p><b>T3</b> : tumeur de plus de 5 cm</p> <p><b>T4</b> : décrite de la façon ci-dessous quelle que soit la taille :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>T4a</b> : extension à la paroi thoracique (à l'exclusion des muscles pectoraux</li> <li>- <b>T4b</b> : oedème (inclusion « peau d'orange ») ou ulcération cutanée ou nodules de perméation</li> <li>- <b>T4c</b> : T4a + T4b</li> <li>- <b>T4d</b> : carcinome inflammatoire</li> </ul>
<p><b>N : noeuds lymphatiques régionaux</b></p> <p><b>NX</b> : aucune information</p> <p><b>N0</b> : pas d'adénopathie perceptible cliniquement</p> <p><b>N1</b> : une ou plusieurs adénopathies axillaires homolatérales mobiles et individualisables</p> <p><b>N2</b> : adénopathies axillaires homolatérales fixées OU adénopathies mammaires internes homolatérales sans adénopathie axillaire clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N2a : adénopathies axillaires homolatérales fixées</li> <li>- N2b : adénopathies mammaires internes homolatérales sans adénopathie axillaire clinique</li> </ul> <p><b>N3</b> : comme décrit ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N3a : adénopathie homolatérale sous-claviculaire, avec ou sans adénopathie axillaire</li> <li>- N3b : adénopathies homolatérales mammaires internes et axillaires</li> <li>- N3c : adénopathies supraclaviculaires homolatérales</li> </ul>
<p><b>M = métastases</b></p> <p><b>MX</b> : aucune information sur la présence de métastase à distance</p> <p><b>M0</b> : absence de métastase à distance</p> <p><b>M1</b> : présence de métastase à distance</p>

## ANNEXE III : Classification par stade.

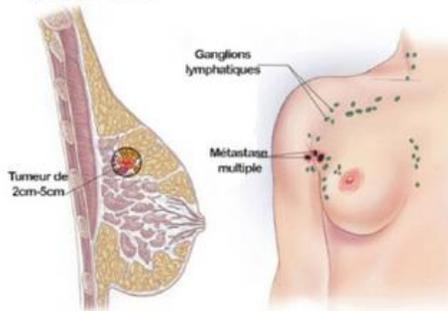
A) Stade 0



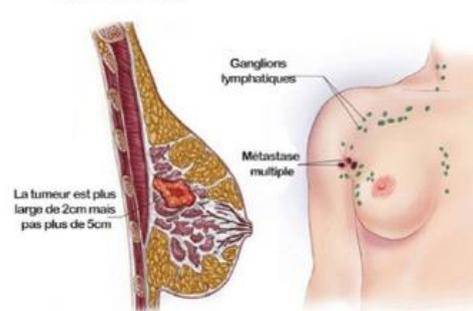
B) Stade I



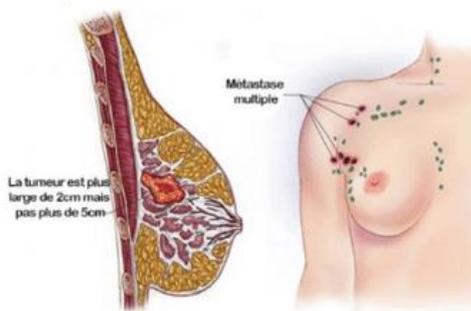
C) Stade IIa



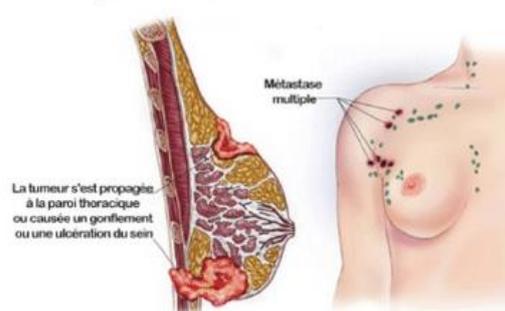
D) Stade IIb



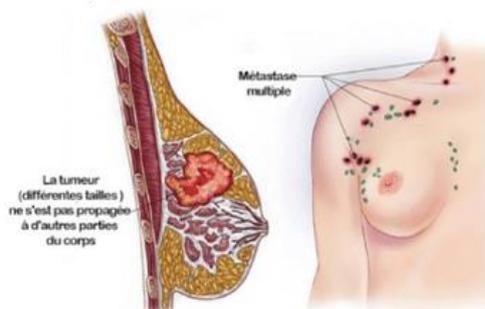
E) Stade IIIa



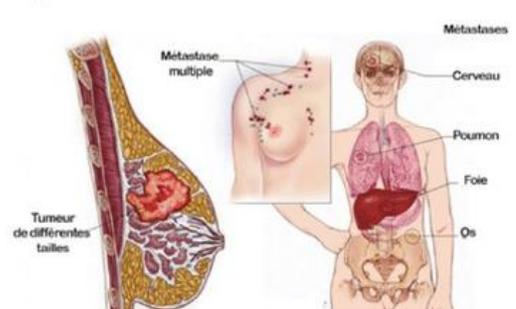
F) Stade IIIb



G) Stade IIIc



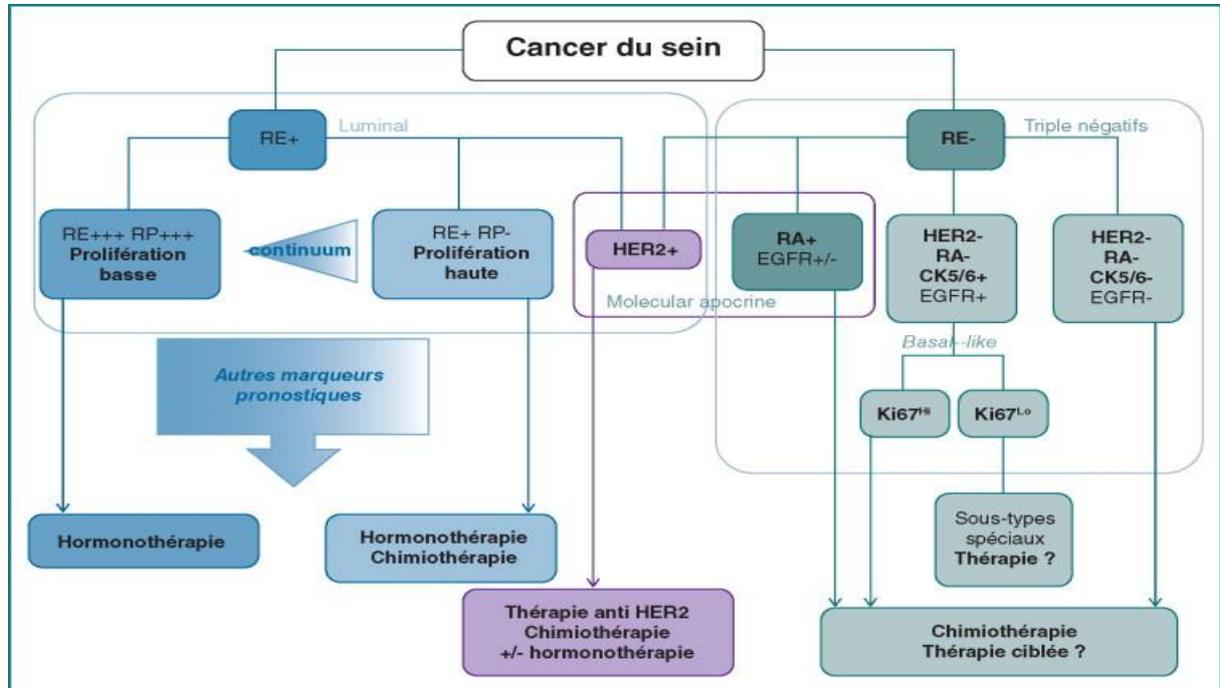
H) Stade IV



**ANNEXE IV : Différentes démarches de prise en charge thérapeutique Janvier 2010,**(HAS – Service des maladies chroniques et dispositifs d’accompagnement des malades INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé Janvier 2010)

Le choix du traitement	Caractéristiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement néoadjuvant</li> </ul>	<p>Nous parlons de traitement néoadjuvant pour les traitements prescrits avant la chirurgie. L’objectif est de diminuer la taille de la tumeur avant l’intervention, pour permettre une chirurgie conservatrice. Il s’agit d’un traitement à base de chimiothérapie éventuellement associée à une thérapie ciblée (trastuzumab en cas de surexpression HER2), qui agit précocement sur les micrométastases c’est-à-dire les cellules qui auraient déjà pu quitter le sein et migrer à distance. La durée du traitement est courte pendant 4 à 6 mois. La chirurgie est habituellement effectuée dans les 30 jours qui suivent la fin du dernier cycle.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement adjuvant</li> </ul>	<p>Il suit la chirurgie, son objectif est de limiter le risque de rechutes, de détruire les cellules qui auraient pu migrer à distance du sein. Il inclut la radiothérapie à laquelle on peut ajouter une chimiothérapie associée elle-même à une thérapie ciblée (dans le cas de surexpression de récepteurs HER2, HER2+), et éventuellement une hormonothérapie (Tumeurs RH+ (surexpression de récepteurs hormonaux).</p> <p>Le nombre de cycles de chimiothérapie est pré-défini, pendant 6 mois environ et la durée de l’hormonothérapie est le plus souvent de 5 ans.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement métastatique</li> </ul>	<p>Dès que la maladie est visible dans d’autres localisations que le sein (métastases), un traitement agissant sur l’ensemble de l’organisme comme la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l’hormonothérapie a pour objectif de limiter la prolifération des cellules cancéreuses, et de les détruire.</p>

**ANNEXE V : le choix du traitement dépendra des caractéristiques tumorales** June 2015 ,( 2e Congrès de la Société Française du Cancer 22-24 • Palais des congrès, Paris Volume 102, Issue 6, Supplement 1, Pages S1-S129 )



## ANNEXES VI : Questionnaire.

Etude : *Exploration des mécanismes de résistance à l'HERCEPTIN dans le cancer du sein.*

N° du dossier :

### QUESTIONNAIRE

#### 1/Information personnelles :

Nom	Poids
Prénom	Taille
Date de naissance	IMC
Ville	Age de diagnostic
N° Tel	

#### 2/ATCDP :

Motifs	Oui	Non	Affectation bénigne	Sein gauche	Sein droit
HTA			Kyste		
Diabète			Fibrome		
Prise des contraceptifs					

Cancer du sein :    Oui     Non     Autre :.....

3/ATCDF :

	Oui	Non

Age au moment de diagnostic :

Age	Votre mère	Votre sœur	Votre fille	autre
>50 ans				
<50 ans				
Je ne me sais pas				

### DONNÉES CLINIQUE :

#### 4/Anapath :

Type Histologique : .....

Localisation :

Sein gauche	Sein droit

Taille de la tumeur :.....

Métastase :

PTNM	T	N	M
Stade			

Métastase	Foie	Os	Autre
Oui	<input type="checkbox"/>		
No	<input type="checkbox"/>		

**Encadreur :** Dr. Imene HAMADOU

**Etudiants :** - Iskander Merouani - Asma Barour - Aya Berkane

Etude : *Exploration des mécanismes de résistance à l'HERCEPTIN dans le cancer du sein.*

**5/Traitement :**

<i>Type de traitement</i>	<i>Oui</i>	<i>Précisez le type</i>
<i>Chimiothérapie Néoadjuvante</i>		
<i>Chimiothérapie adjuvante</i>		
<i>Chirurgie</i>		
<i>Radiothérapie</i>		
<i>Hormonothérapie</i>		
<i>Thérapie ciblée</i>		

**811/ Score de l'immunohistochimie :**

<i>IHC</i>	<i>Score 0</i>	<i>Score 1</i>	<i>Score 2</i>	<i>Score 3</i>		
<i>RE</i>					<b>Luminal A</b>	
<i>RP</i>					<i>Luminal B</i>	
<i>HER2</i>					<i>Her-2/neu</i>	
<i>Ki-67</i>					<i>Triplet négatifs</i>	

**Encadreur :** Dr. Imene HAMADOU

**Etudiants :** - Iskander Merouani - Asma Barour - Aya Berkane

## ANNEXE VII : Consentements des patients.

### Centre hospitalier universitaire BenBadis de Constantine (CHUC)

<b>Identification du patient</b>	
Nom :	N °du prélèvement :
Prénom :	Adresse :
Date de naissance :	N° Tél :

### **CONSENTEMENT**

Je soussigné(e), susnommée, reconnais avoir été informé(e) par le.....sur les examens des caractéristiques biochimiques et génétiques qui seront réalisées, dans un but diagnostic et/ou de recherche à partir :

Du prélèvement qui m'a été effectué

A visée diagnostique

A visée de recherche

Pour :

..... ..... ..... .....
----------------------------------

*Je donne mon consentement pour ce prélèvement et je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations, permettant la compréhension de cet acte biologique et sa finalité.*

Fait à .....,le .....

**Signature** .....

---

### **ATTESTATION**

<i>Je certifie avoir informé le (ou la) patient(e) sus nomme(e) sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la détecter, les possibilités de prévention et de traitement du (ou de la) patient(e)</i>	<b>Signature et cachet:</b>
--	-----------------------------

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : BAROUR Asma  
BERKANE Aya  
MEROUANI Iskander

## ***Exploration des mécanismes de résistances à l'HERCEPTIN (Trastuzumab) dans le cancer du sein.***

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie.

### **Résumé**

Une amplification du récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER-2) représente 15 à 30% des cas du cancer du sein, caractérisés par une croissance rapide et un faible taux de survie. Des traitements ciblés ont été utilisés afin de limiter la progression des tumeurs du type HER-2 positif, appelé HERCEPTIN (Trastuzumab) qui est un anticorps monoclonal capable d'inhiber l'action du récepteur HER-2. Cependant, certaines patientes peuvent développer une résistance vis-à-vis ce type de traitement.

Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la résistance à l'HERCEPTIN, une étude transversale descriptive a été effectuée au niveau du service d'oncologie médicale de l'hôpital universitaire Ben Badis Constantine (CHUC), qui porte sur 123 femmes atteintes d'un cancer du sein, avec une moyenne d'âge de 50 ans. 25 % avaient des antécédents familiaux, 47 % avaient un cancer du sein gauche et 61 % avaient un carcinome canalaire invasif (CINS), le pourcentage de stades avancés (IIIA, IIIB, IIIC, IV) est de 44,71% et le pourcentage des stades précoces (I, IIA, IIB) est de 40,65%.

54,47% des cas n'exprimaient pas le récepteur HER-2 (exclus de l'étude) tandis que 45,52% le sur-exprimaient. Des prélèvements sanguins ont été effectués sur tube EDTA afin d'évaluer les paramètres du stress oxydatif. Parmi eux, 56 patientes ont été sous traitement de l'HERCEPTIN, dont 36 cas étaient du sous-type luminaire B (sur-exprimant les récepteurs hormonaux ER, PR et le HER-2) et 20 cas étaient du sous-type HER-2 positif (sur-exprimant uniquement le récepteur HER-2). L'évaluation de la réponse tumorale ainsi que les paramètres du stress oxydatif (MDA et GSH) ne ciblaient que le groupe de patientes ayant une unique expression du HER-2.

Dans notre population d'étude, une résistance à l'Herceptin a été observée chez 6 cas, cependant 7 patientes ont répondu à ce type de traitement. En effet, une augmentation significative  $p < 0.01$  du GSH a été détectée dans le groupe résistant par rapport au groupe ayant répondu au traitement, corrélées par une diminution significative  $p < 0.01$  du MDA, marqueur de peroxydation lipidique.

En conclusion, nous suggérons qu'une résistance à l'HERCEPTIN est due à la capacité de la cellule tumorale à moduler son statut redox en faveur des anti-oxydants afin d'assurer sa survie et donc empêchera l'action cytotoxique normalement induite par l'Herceptin.

**Mots clés :** HERCEPTIN, cancer du sein, HER-2, résistance, stress oxydatif.

**Mots-clefs :** HERCEPTIN, cancer du sein, HER-2, résistance, stress oxydatif.

### **Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de biologie et environnement. (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** HAMADOU Imène (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 1 :** AMEDDAH Souad (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** BOUKANDOUL Ramzi (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).