

HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (HER2) IN BREAST CANCERS

Elias Baba-Toundé Ailia

Formation de Biochimie, Biologie Moléculaire et Applications, Département de Biochimie et Biologie Cellulaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université d'Abomey Calavi (UAC).

eliasaila@gmail.com

Abstract

Le cancer est une maladie causée par une prolifération anarchique de cellule anormale liée à un échappement aux mécanismes de régulation. Parmi les différents types de cancers, il y a celui du sein ; le cancer le plus diagnostiqué chez la femme et le plus mortel dans le monde. Chez certaines patientes souffrantes de ce cancer, il y a une surexpression d'une protéine appartenant à la famille des facteurs de croissance épidermique, HER2/neu. HER2 étant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain a une activité de tyrosine kinase. Il perse 185 KD et est composé de 1255 acides aminés. C'est un récepteur composé d'un domaine extracellulaire qui peut être mesuré dans le plasma et d'un domaine intracellulaire. Sa dimérisation a pour conséquence l'activation de l'activité de la tyrosine kinase qui est due à l'autophosphorylation des résidus de tyrosine dans le domaine intracellulaire. L'activation de la tyrosine kinase déclenche des voies de signalisation telles que *Mitogen-Activated protein Kinase* (MAPK), *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-3-kinase* (PI3K) et *Protein Kinase C* (PKC). Ces dernières induisent la prolifération, la migration et la tumorigénèse des cellules.

Dans le l'optique de connaître le statut de HER2 (statut négatif ou positif de HER2) d'un patient, pour l'utiliser comme biomarqueur de pronostic de certains cancers, les techniques d'immunohistochimie (IHC) et de la fluorescence *in situ* hybridation (FISH) ont été validées par les organismes tels que *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et *College of American Pathologist* (CAP).

Des thérapies ont été formulées pour cibler HER2 lors du traitement des patients dont le statut de HER2 est positif (des thérapies ciblées anti-HER2). Les médicaments tels que la trastuzumab, la lapatinib, la neratinib et la pazopanib sont utilisés pour inhiber la prolifération incontrôlée des cellules anormales.

Introduction

Le cancer du sein est le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme et le plus mortel dans le monde. Une femme a un risque de 1 sur 8 de développer un cancer du sein ; ce risque est plus élevé en présence d'antécédents familiaux de cancer du sein [1]. Afin de sauver la vie des patientes souffrantes du cancer du sein, les chercheurs ont développé des composés capables de réduire la prolifération des cellules tumorales. Parmi ses composés, nous avons ceux qui ciblent le facteur de croissance épidermique humain tel que HER2.

Le facteur de croissance épidermique humain de type 2 (HER2) est un récepteur de la famille des facteurs de croissance épidermique ou "*epidermal growth factor receptor EGFR*" [2]. C'est une glycoprotéine transmembranaire codée par le gène *erbb2/her2* et localisée sur le chromosome 17 (17q12) [1-3]. Cette protéine contient 1255 acides aminés et pèse 185 KD [4]. La protéine HER2, encore appelée p185 du fait qu'elle pèse 185 KD, a été découverte par un groupe de scientifique à l'Institut Massachusetts de Technologie, Rockefeller et à l'Université d'Harvard [4]. Ce facteur de croissance épidermique est composé de deux domaines ; un intracellulaire et un extracellulaire. Le domaine intracellulaire des facteurs de croissance humains a l'activité de la tyrosine kinase. Cette activité est activée lorsque nous avons la transphosphorylation du domaine intracellulaire. L'activation de l'activité de ce domaine induit la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire [5]. Quant au domaine extracellulaire de HER2, il pèse entre 97 et 115 KD. Ce dernier est libéré dans la circulation et peut-être utilisé comme un facteur de pronostic dans la lutte contre le cancer du sein [6]. D'après Kong et ses collaborateurs, le taux plasmatique de ce domaine extracellulaire peut refléter le statut de HER2 des tissus et pourrait être un indicateur de pronostic du cancer du sein primaire [7].

Chez les femmes atteintes du cancer du sein, l'expression élevée de HER2 est associée à un mauvais pronostic [8]. Afin de mesurer le taux de HER2 dans les cellules tumorales, deux techniques sont communément utilisées par la communauté scientifique et oncologique. Ces deux techniques sont l'immunohistochimie (utilisée pour la détermination du taux de la protéine) et la fluorescence in situ hybridation utilisée pour la détermination du nombre de copie du gène *her2*. Les résultats d'une étude antérieure ont montré que l'expression de la protéine HER2 est élevée dans 10 à 40 % des cancers du sein humain [9].

1. Facteur de croissance épidermique humain (HER) et la cellule

1.1. Définition du facteur de croissance épidermique humain (HER)

La protéine HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) est un récepteur qui appartient à la famille des *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) [2] et est codée par le gène *ERBB2 / HER2* [3]. Elle est une

glycoprotéine transmembranaire localisée sur le chromosome 17 (17q12) [3]. Composé de 1255 acides aminés, HER2 pèse 185 kD [4]. Il est l'un des quatre types de protéines appartenant à la famille EGFR. Les trois autres [1] sont HER-1 (ErbB1), HER-3 (ErbB3) et HER-4 (ErbB4).

1.2. Historique sur les facteurs de croissance épidermique humain (HER)

HER1 a été découverte en 1978 par Carpenter et collaborateurs à l'Université de Vanderbilt aux USA [10]. Quant à la protéine HER2 (encore connue sous le nom de *the neu oncogen*, *ErbB2*, *p185*), elle est découverte par des scientifiques américains du groupe Robert A. Weinberg de l'Institute de Technologie Massachusetts, de l'université Rockefeller et d'Université d'Harvard [11].

1.3. Domaine intracellulaire de la protéine HER2

Le domaine intracellulaire de la protéine HER2 a une activité de tyrosine kinase (qui signifie qu'elle phosphoryle la tyrosine). Une dimérisation de HER2 active l'activité de la tyrosine kinase du domaine intracellulaire ce qui a pour conséquence la prolifération, la migration, l'invasion ou la survie cellulaire [5]. Des facteurs de croissances tels que β-Cellulin, transforming growth factor alpha [TGF-α], amphiregulin, epiregulin, epidermal growth factor [EGF], heparin-binding EGF-like growth factor [HBEGF] se lient à HER1. Neuregulin 1 et 2 se lient à HER3 et, Neuregulin (1 à 4), β-cellulin, HBEGF, epiregulin se lient à HER4. Mais, aucun ligand ne se lie à HER2 [5]. Il y a la dimérisation de HER2 lorsqu'elle se lie à elle-même ou aux trois autres types de HER. La dimérisation active la tyrosine kinase qui transmet un signal de cascade à un gène récepteur lequel induit la prolifération, la migration, l'invasion et la survie cellulaire [5].

1.4. Domaine extracellulaire de la protéine HER2

Le domaine extracellulaire de HER2 (97-115 kD) est libéré dans la circulation et est mesurable dans les échantillons plasmatiques [1]. Il peut être utilisé comme un facteur de pronostic pour le cancer du sein [6]. Récemment, il a été démontré que le domaine extracellulaire (ECD) HER2 peut être disséminé dans la circulation par clivage protéolytique du récepteur HER2 complet, et est détecté dans le sérum de femmes atteintes de cancer du sein primaire et métastatique [12]. Pour Kong et collaborateurs, le niveau sérique du domaine extracellulaire de HER2 peut refléter le statut HER2 des tissus et peut constituer un indicateur de pronostic indépendant pour les patientes atteintes d'un cancer du sein primaire [7].

1.5. Fonctions et mécanisme d'activation de HER2

1.5.1. Mécanisme d'activation de HER2

Les récepteurs de HER2 existent sous forme monomères sur la surface des cellules. Quand un ligand est lié au domaine extracellulaire de HER2, cela entraîne la dimérisation et la transphosphorylation de son domaine intracellulaire. La transphosphorylation, se traduisant par l'autophosphorylation des résidus de tyrosines, est impliquée dans la dimérisation du récepteur ce qui conduit à une prolifération des cellules. Une hétérodimérisation de la protéine avec d'autres protéines (membres de la même famille) permet d'activer HER2 telle que HER2 – HER3. Elle peut également être activée en établissant un complexe avec d'autres récepteurs membranaires tels que l'insulin-like growth factor receptor-1 [13].

L'autophosphorylation des résidus de tyrosine qui a pour conséquence une homo ou une hétérodimérisation au niveau du domaine cytoplasmique des récepteurs (figure 2) enclenche plusieurs voies de signalisations [8], principalement *Mitogen-Activated protein Kinase* (MAPK), Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-3-kinase (PI3K) et *Protein Kinase C* (PKC). L'axe PI3K/AKT (régulé par PTEN et impliquant d'autres effecteurs clés tels que NFkB et mTOR) et la cascade Raf/MAPK sont les deux voies de signalisation en aval les plus importantes et les plus étudiées qui sont activées par les récepteurs HER. Ras est au sommet de ces cascades et agit comme un transducteur de signal [16].

1.5.2. Fonctions de HER2 dans la cellule normale

La protéine HER2 joue un important rôle dans les voies de contrôle des signaux impliqués dans la croissance et la différentiation cellulaire [8]. Le récepteur HER2 est strictement contrôlé dans les cellules normales [14]. L'activation des voies de signalisation par l'autophosphorylation des résidus de tyrosine dans les cellules normales permet la prolifération cellulaire, la survie de la cellule, la différentiation cellulaire, angiogenèse et l'invasion cellulaire [8].

1.5.3. Fonction de HER2 dans la cellule tumorale

Une perte du contrôle de l'expression de HER2 conduisant à son amplification, est associée à la dédifférenciation des cellules donc, au développement de tumeurs et son expression élevée est indicateur d'un mauvais pronostic chez les femmes atteintes du cancer du sein [8]. Ainsi, l'expression du taux sérique ou tissulaire de HER2 peut être mesurée afin de surveiller l'évolution du cancer de sein. En 2009, Bramwell et collaborateurs ont montré que

le taux de HER2 sérique était fortement associé à une faible survie dans une cohorte de femmes atteintes d'un cancer du sein métastasique [15].

2. La surexpression de HER2 dans le cancer du sein

La protéine HER2 ou (HER2/neu) est exprimée dans plusieurs cellules normales en raison de 10^5 copies par cellule au maximum. Cependant, elle est surexprimée dans les cancers dans les cancers gastriques, du sein, de l'ovaire, du pancréas, de la glande salivaire et de l'endométriale [1]. L'expression élevée de cette protéine est due, le plus souvent, à une amplification du gène erbB2 mais aussi, à sa dérégulation transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle [1]. Les cancers du sein peuvent avoir au maximum 25-50 copies de gène her2 et une augmentation allant de 40 à 100 fois de la protéines HER2 résultant à 2 million de récepteurs exprimés à la surface des cellules cancéreuses [17].

En 1978, Slamon et collaborateurs ont établi le pronostique de l'amplification de her2 dans 189 cancers du sein humain [18]. Les femmes avec un cancer du sein à nœud négatif qui ont une expression élevée de HER2 avaient un risque d'avoir encore le cancer 9,5 fois plus grand que celles qui ont le cancer du sein avec une expression normale de HER2 [19]. L'expression élevée de HER2 induit la transformation des cellules. Cette même expression est observée dans 10 à 40% des cancers du sein humain [9]. Ainsi HER2, serait associée aux tumeurs agressives et pourrait être une cible appropriée pour lutter contre la prolifération des cellules cancéreuses [9].

Le retrait de HER2 de la surface cellulaire ou l'inhibition de son activité enzymatique peut réduire son oncogénicité [20]. Des travaux suggèrent également que l'efficacité antitumorale d'anticorps spécifiquement dirigés contre HER2 tels que Herceptine, est liée à leur capacité à diriger HER2 vers une voie d'endocytose et de dégradation [20]. L'efficacité thérapeutique clinique rapportée des anticorps monoclonaux anti-HER2 dans le cancer du sein souligne l'importance de comprendre la biologie de HER2. L'utilisation de deux techniques (IHC et FISH) pour l'évaluation du statut de HER2 a créé beaucoup de distorsions sur l'interprétation des résultats obtenus dans le rang des oncologistes. C'est la raison capitale qui a poussé en 2007, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et *College of American Pathologist* (CAP) à établir les règles concernant la conduite et l'interprétation du test de HER2 afin de réduire les potentielles variations des résultats dans les laboratoires [22]. Ces règles sont établies pour la mesure de l'expression de la protéine HER2 (par IHC) et pour la détermination du nombre de copies du gène HER2 (par FISH). Notons que les règles établies par ASCO et par CAP sont différentes de celles établies par *United States Food and Drug Administration* [21].

2.1. Les tests d'ImmunoHistoChimie (IHC)

Les marqueurs de IHC communément utilisés pour faire des études sur les cellules cancéreuses du cancer du sein sont ER, PR et HER2 [23]. L'interprétation du résultat, concernant l'expression de la protéine HER2 (Tableau I) se fait à l'aide d'un système de score avec les scores possibles de : 0, 1+, 2+ et 3+ [21]. La tumeur est qualifiée d'être HER2 positive lorsque plus de 10 % de ses cellules tumorales (précisément la membrane de ses cellules) expriment de manière forte la protéine HER2. Le score correspond à ce résultat est HER2 3+ [21].

Un score de 2+ nécessite une confirmation par la deuxième technique, *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH). Cette dernière intervient pour déterminer le nombre de copies du gène HER2 afin d'éviter des erreurs potentielles sur l'interprétation d'un score 2+ [21].

Tableau I : Interprétation des résultats sur l'expression de la protéine HER2 [24].

Résultat	Description
3+	Le statut de l'expression de la protéine HER2 est positif : uniforme et intense au niveau de la membrane dans plus de 30 % des cellules tumorales invasives.
2+	Interprétation douteuse sur l'expression de la protéine HER2 :
0 ou 1+	Le statut de l'expression de la protéine HER2 est négatif

* Traduction faite par AILA B. Elias.

Des preuves irréfutables ont montré que le taux sérique de HER2 pouvait potentiellement prédire le statut HER2 de la tumeur tel que détecté par l'IHC et qu'il était associé à une progression tumorale, à une récurrence et à un pronostic médiocre [7,25]. Ainsi, une méthode basée sur le *dot blot* a été développée pour évaluer l'expression sérique de la protéine HER2 [26]. La méthode consiste à comparer le profil d'expression de HER2 dans des

échantillons plasmatiques aux profils d'expression de HER2 chez des patientes (0, 1+, 2+ et 3+) comme il a été indiqué dans le tableau I.

2.2. Tests avec *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH)

Pour déterminer le statut de HER2, la technique de FISH est adéquate car elle est plus reproductible et plus performante que ICH [28]. Cependant, pour des raisons liées à la pratique, la technique de ICH a été la plus utilisée pour réaliser les tests primaires lors de la détermination du statut de HER2[28]. Un test positif au ICH mais négatif au FISH ne devrait pas être considéré comme inéligible pour une thérapie anti-HER. La méthode d'interprétation des résultats obtenus par FISH (tableau II) a été imposée par ASCO/CAP [22]. Plusieurs techniques dérivent de FISH avec les mêmes objectifs, détermination du nombre de copies du gène HER2 au sein de la molécule d'ADN. D'autres technologies dérivées de FISH ont émergé pour la détection du statut de HER2 telles que *Chromogenic In Situ Hybridization* (CISH), *Silver-enhanced In Situ Hybridization* (SISH) et *Brightfield In Situ Hybridization* (DDISH) [29]. Cependant, ces techniques modernes n'ont pas encore été validées comme ICH et FISH pour l'évaluation du statut de HER2 [24]

Tableau II : interprétation des résultats sur l'amplification du gène ERBB2/HER2 [16].

Résultat	Description
3+	Amplification HER2 positive : rapport FISH supérieur à 2,2 ou copie du gène HER2 supérieur à 6,0.
2+	Amplification équivoque de HER2 : rapport FISH de 1,8 à 2,2 ou copie du gène HER2 de 4,0 à 6,0.
0 ou 1+	Amplification HER2 négative : rapport FISH inférieur à 1,8 ou copie du gène inférieur à 4,0.

* Traduction par AILA B. Elias.

3. Thérapie pour les cancers de type HER2

Pour le traitement des cancers positifs à HER2, plusieurs études sont menées sur des composés moléculaires capables de détruire les cellules. La combinaison du blocage de MEK et de PI3KCA est une stratégie anti-tumorale effective pour empêcher la prolifération des cellules cancéreuses (avec le gène humain her2 amplifié) chez les patients souffrant du cancer colorectal métastasique [30]. Après thérapie, Valentina et collaborateurs ont suggéré dans leur étude 2019 que l'amplification du gène her2 serait responsable de la perte de la transition épithélio-mésenchymale (EMT) [30]. En 2001, Neve et collaborateurs ont essayé d'élaborer le mécanisme d'action d'un anticorps anti-HER2 (4D5) sur deux types de cellules : le BT-474 (cellule du cancer du sein positive à HER2) et le MKN7 (cellule tumorale du cancer gastrique positive à HER2 mais non inhibée par 4D5 [8]. La fixation de 4D5 à la partie extracellulaire de HER2 empêche l'autophosphorylation des résidus de tyrosine ; ce qui bloque la signalisation de MAPK et de PI3K empêchant ainsi, la prolifération cellulaire [8]. En effet, la non-phosphorylation des résidus de tyrosine de la partie intracellulaire a pour conséquence l'inactivation de l'activité de tyrosine kinase détenue par la protéine p185. Dans les cellules MKN7, il y a des dimères de HER1 sur la surface de la membrane cellulaire ; la présence de ces dimères HER1-HER1 rend ces cellules tumorales résistantes à l'anticorps 4D5 ce qui induit une prolifération [8].

L'amplification de HER2 était retrouvée dans 5% des patients souffrant du cancer colorectal métastasique avec des tumeurs de type RAS sauvage [31]. Pour Martinelli et collaborateurs, cela semble être dû au résistance observée durant une thérapie anti-EGFR [32]. Ainsi, pour éviter ce problème de résistance, des combinaisons d'un anticorps anti-HER2 (trastuzumab par exemple) et d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de HER2 (l'exemple du lapatinib) sont utilisées [33]. La combinaison neratinib et pazopanib peut être utilisée [5]. Lapatinib, en se fixant au domaine de la tyrosine kinase, empêche l'activation de cette dernière. La surveillance de l'évolution de la tumeur, au cours du traitement, peut être faite en se basant sur le taux de HER2 dans les cellules tumorales [6]. La FDA a notamment approuvé le dosage du ECD HER2 sérique pour le suivi et la surveillance des patientes sous traitement pour un cancer du sein métastatique sous différentes thérapies [25].

4. HER2 et cancer gastrique

L'amplification du gène ERBB2/HER2 dans un adénocarcinome salivaire et dans une lignée de cellule MKN-7 d'un cancer gastrique suggère que son expression élevée est souvent impliquée dans les processus néoplasiques (processus de formation d'une tumeur) [3]. Dans le domaine thérapeutique, le trastuzumab est aussi utilisé pour le traitement de cancer gastrique métastasique à HER2 positif [24]. La surexpression de HER2 chez les patients souffrant d'un cancer gastrique est évaluée de 10 à 30 % et est corrélée à la survenue des maladies agressives

[16]. Cette surexpression est reconnue comme une anomalie moléculaire fréquente [24]. En 2017, Shi et collaborateurs ont évalué une possible utilisation de l'expression de HER2 dans les tissus (des patients souffrant du cancer gastrique) comme un biomarqueur prédictif du pronostic. Sur un échantillon de 239 patients faisant le cancer gastrique, 200 ont été déclarés HER négatifs et les 39 restants, HER2 positifs. Autrement dit, 16,3 % sont déclarés positifs à HER2 et 83,7 % HER2 négatifs [34]. Le taux sérique du domaine extracellulaire de la protéine HER2 chez les patients à HER2 positifs était plus élevé que chez ceux avec HER2 négatifs [34].

5. HER2 et cancer de l'ovaire

La surexpression de HER2 est observée dans 20 à 30% des patientes atteintes d'un cancer ovarien est associée à une faible pronostic[16]. De ce fait, l'expression de HER2 peut être utilisée comme un biomarqueur de pronostic [35]. Tuefferd et collaborateurs ont prouvé en 2007 que les deux techniques (ICH pour l'expression de HER2 et FISH pour l'amplification du nombres de copies du gène ERBB2/HER2), dont l'utilisation a été validé pour le cancer du sein, sont appropriées pour le cancer de l'ovaire [36].

Conclusion

Le récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 2 (HER2) est une glycoprotéine transmembranaire pesant 185 KD et ayant l'activité de la tyrosine kinase. Il est composé d'un domaine extracellulaire et d'un domaine intracellulaire. Sa surexpression est associée à plusieurs cancers tels que le cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer gastrique et le cancer des ovaires. L'activation de la tyrosine kinase du domaine intracellulaire entraîne la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire. Une thérapie ciblée anti-HER2 pourrait être utilisée pour traiter le cancer chez les patients à HER2 positif.

Références bibliographiques

- [1] R. Sherwood, « Breast Cancer and Her-2/Neu », *EJIFCC*, vol. 16, n° 2, p. 46-47, mai 2005, Consulté le: nov. 09, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008974/>.
- [2] D. G. Thomas, T. J. Giordano, D. Sanders, J. S. Biermann, et L. Baker, « Absence of HER2/neu gene expression in osteosarcoma and skeletal Ewing's sarcoma », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 8, n° 3, p. 788-793, mars 2002.
- [3] Yamamoto T., Ikawa S., Akiyama T., Semba K., Nomura N., Miyajima N., Saito T. et Toyoshima K., « Similarity of protein encoded by the human c-erb-B-2 gene to epidermal growth factor receptor », *Nature*, vol. 319, n° 6050, p. 230-234, janv. 1986, doi: 10.1038/319230a0.
- [4] P. W. Brandt-Rauf, M. R. Pincus, et W. P. Carney, « The c-erbB-2 protein in oncogenesis: molecular structure to molecular epidemiology », *Crit. Rev. Oncog.*, vol. 5, n° 2-3, p. 313-329, 1994, doi: 10.1615/critrevoncog.v5.i2-3.100.
- [5] D. F. Hayes, « HER2 and Breast Cancer - A Phenomenal Success Story », *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, n° 13, p. 1284-1286, 26 2019, doi: 10.1056/NEJMcibr1909386.
- [6] Nathalie Reix, Charlotte Malina, Marie - Pierre Chenard, Jean - Pierre Bellocq, Stéphanie Delpous, Sébastien Molière, Anthony Sevrin, Karl Neuberger, Catherine Tomasetto et Carole Matheline, « A prospective study to assess the clinical utility of serum HER2 extracellular domain in breast cancer with HER2 overexpression », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 160, n° 2, p. 249-259, 2016, doi: 10.1007/s10549-016-4000-z.
- [7] Yanan Kong, Shuqin Dai, Xinhua Xie, Xiangsheng Xiao, Ning lv, Jiaoli Guo, Laisheng Li, Weihua Jia, Yin Zhang, Wanli Liu, Weidong Wei et Xiaoming Xie, « High serum HER2 extracellular domain levels: correlation with a worse disease-free survival and overall survival in primary operable breast cancer patients », *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 138, n° 2, p. 275-284, févr. 2012, doi: 10.1007/s00432-011-1095-9.
- [8] Neve R. M., Lane H. A. et Hynes N. E., « The role of overexpressed HER2 in transformation », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 12 Suppl 1, p. S9-13, 2001, doi: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s9.
- [9] Junichi Kurebayashi, « Biological and clinical significance of her2 overexpression in Breast Cancer », *Breast Cancer*, vol. 8, n° 1, p. 45-51, janv. 2001, doi: 10.1007/BF02967477.
- [10] Carpenter G., King L. et Cohen S., « Epidermal growth factor stimulates phosphorylation in membrane preparations in vitro », *Nature*, vol. 276, n° 5686, p. 409-410, nov. 1978, doi: 10.1038/276409a0.

- [11] Ritu Lakhtakia et Ikram Burney, « A Brief History of Breast Cancer », *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, vol. 15, n° 1, p. e34-e38, févr. 2015, Consulté le: nov. 21, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318603/>.
- [12] Narita T., Funahashi H., Satoh Y. et Takagi H., « C-erbB-2 protein in the sera of breast cancer patients », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 24, n° 2, p. 97-102, 1992, doi: 10.1007/bf01961242.
- [13] Nahta R., Shabaya S., Ozbay T. et Rowe D. L., « Personalizing HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer beyond HER2 status: what we have learned from clinical specimens », *Curr. Pharmacogenomics Pers. Med.*, vol. 7, n° 4, p. 263-274, déc. 2009, Consulté le: nov. 14, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840656/>.
- [14] Rubin I. et Yarden Y., « The basic biology of HER2 », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 12 Suppl 1, p. S3-8, 2001, doi: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s3.
- [15] Vivien Bramwell H. C., Gordon Doig S., Alan Tuck B., Sylvia Wilson M., Katia Tonkin S., Anna Tomiak, Francisco Perera, Theodore Vandenberg A. et Ann Chambers F., « Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 114, n° 3, p. 503-511, avr. 2009, doi: 10.1007/s10549-008-0033-2.
- [16] Nida Iqbal et Naveed Iqbal, « Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications », *Mol. Biol. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/852748.
- [17] Kallioniemi O. P., Kallioniemi A., Kurisu W., Thor A., Chen L. C., Smith H. S., Waldman F. M., Pinkel D. et Gray J. W., « ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, n° 12, p. 5321-5325, juin 1992, doi: 10.1073/pnas.89.12.5321.
- [18] Slamon D. J., Clark G. M., Wong S. G., Levin W. J., Ullrich A., et McGuire W. L., « Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene », *Science*, vol. 235, n° 4785, p. 177-182, janv. 1987, doi: 10.1126/science.3798106.
- [19] Press M. F., Pike M. C., Chazin V. R., Hung G., Udove J. A., Markowicz M., Danyluk J., Godolphin W., Sliwkowski M. et Akita R., « Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease », *Cancer Res.*, vol. 53, n° 20, p. 4960-4970, oct. 1993.
- [20] Yarden Y., « Biology of HER2 and its importance in breast cancer », *Oncology*, vol. 61 Suppl 2, p. 1-13, 2001, doi: 10.1159/000055396.
- [21] Perez E. A., Cortés J., Gonzalez-Angulo A. M. et Bartlett J. M. S., « HER2 testing: Current status and future directions », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 40, n° 2, p. 276-284, mars 2014, doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.001.

- [22] Antonio Wolff C., Elizabeth Hammond M., Divid Hicks G., Mitch Dowsett, Lisa McShane M., Kimberly Allison H., Donald Allred C., John Bartlett M. S., Michael Bilous *et al.*, « Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 138, n° 2, p. 241-256, oct. 2013, doi: 10.5858/arpa.2013-0953-SA.
- [23] Nicholas Bertos R. et Morag Park, « Breast cancer — one term, many entities? », *J. Clin. Invest.*, vol. 121, n° 10, p. 3789-3796, oct. 2011, doi: 10.1172/JCI57100.
- [24] L. M. Florida PharmD Candidate Katie Ward, PharmD Candidate Marlon Honeywell, PharmD Interim Associate Dean and Professor Florida A. & M. University, College of Pharmacy Tallahassee, Florida Tracy A. Thomas, PT, PhD Assistant Professor of Pharmacology and Physical Therapy Alabama State University Montgomery, Alabama Tiffany Welch, PA Bond Community Health Center Tallahassee, « HercepTest for the Detection of HER2 Protein Overexpression in Breast and Gastric Cancers ». <https://www.uspharmacist.com/article/herceptest-for-the-detection-of-her2-protein-overexpression-in-breast-and-gastric-cancers> (consulté le nov. 09, 2019).
- [25] Fornier M. N., Seidman A. D., Schwartz M. K., Ghani F., Thiel R., Norton L. et Hudis C., « Serum HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer patients treated with weekly trastuzumab and paclitaxel: association with HER2 status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and with response rate », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 16, n° 2, p. 234-239, févr. 2005, doi: 10.1093/annonc/mdi059.
- [26] Tan L.-D., Xu Y.-Y., Yu Y., Li X.-Q., Chen Y. et Feng Y.-M., « Serum HER2 Level Measured by Dot Blot: A Valid and Inexpensive Assay for Monitoring Breast Cancer Progression », *PLOS ONE*, vol. 6, n° 4, p. e18764, avr. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0018764.
- [27] L.-D. Tan, Y.-Y. Xu, Y. Yu, X.-Q. Li, Y. Chen, et Y.-M. Feng, « Serum HER2 Level Measured by Dot Blot: A Valid and Inexpensive Assay for Monitoring Breast Cancer Progression », *PLoS ONE*, vol. 6, n° 4, avr. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0018764.
- [28] Press M. F., Slamon D. J., Flom K. J., Park J., Zhou J.-Y. et Bernstein L., « Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 20, n° 14, p. 3095-3105, juill. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.09.094.
- [29] Sasagu Kurozumi, Mary Padilla, Masafumi Kurozumi, Hiroshi Matsumoto, Kenichi Inoue *et al.*, « HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of

HER2 negative invasive breast cancer patients », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 158, p. 99-111, 2016, doi: 10.1007/s10549-016-3856-2.

- [30] Valentina Belli, Nunzia Matrone, Stefania Napolitano, Giorgia Migliardi, Francesca Cottino Andrea Bertotti *et al.*, « Combined blockade of MEK and PI3KCA as an effective antitumor strategy in HER2 gene amplified human colorectal cancer models », *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, vol. 38, n° 1, p. 236, juin 2019, doi: 10.1186/s13046-019-1230-z.
- [31] Parikh A., Atreya C., Korn W. M. et Venook A. P., « Prolonged Response to HER2-Directed Therapy in a Patient With HER2-Amplified, Rapidly Progressive Metastatic Colorectal Cancer », *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN*, vol. 15, n° 1, p. 3-8, 2017, doi: 10.6004/jnccn.2017.0002.
- [32] Erika Martinelli, Teresa Troiani, Vincenzo Sforza, Giulia Martini, Claudia Cardone, Pietro Paolo Vitriello, Davide Ciardiello *et al.*, « Sequential HER2 blockade as effective therapy in chemorefractory, HER2 gene-amplified, RAS wild-type, metastatic colorectal cancer: learning from a clinical case », *ESMO Open*, vol. 3, n° 1, p. e000299, 2018, doi: 10.1136/esmoopen-2017-000299.
- [33] Andrea Bertotti, Giorgia Migliardi, Francesco Galimi, Francesco Sassi, Davide Torti, Isella, Davide Corà *et al.*, « A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts (“xenopatients”) identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer », *Cancer Discov.*, vol. 1, n° 6, p. 508-523, nov. 2011, doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0109.
- [34] Hong-Zhi Shi, Yu-Ning Wang, Xiao-Hui Huang, Ke-Cheng Zhang, Hong-Qing Xi, Jian-Xin Cui, Guo-Xiao Liu, Wen-Tao Liang, Bo Wei et Lin Chen, « Serum HER2 as a predictive biomarker for tissue HER2 status and prognosis in patients with gastric cancer », *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, n° 10, p. 1836-1842, mars 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1836.
- [35] Luo H., Xu X., Ye M., Sheng B., et Zhu X., « The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies », *PLoS ONE*, vol. 13, n° 1, janv. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0191972.
- [36] Marianne Tuefferd, Jérôme Couturier, Frédérique Penault-Llorca, Anne Vincent-Salomon, Philippe Broët *et al.*, « HER2 Status in Ovarian Carcinomas: A Multicenter GINECO Study of 320 Patients », *PLoS ONE*, vol. 2, n° 11, 2007, doi: 10.1371/journal.pone.0001138.