

UPDATE

HER2 dans le Cancer : Biologie, Signalisation et Perspectives Thérapeutiques

HER2 in Cancer: Biology, Signalling and Therapeutic Perspectives

Abdelkader. BENTOUATI, Faiza BEREKSI-REGUIG

Service d'Oncologie Médicale, Etablissement Hospitalier Universitaire d'Oran, faculté de médecine. Université Oran 1 Ahmed Ben Bella

Corresponding author : bentouati312@gmail.com soumis le 22 /01/2025 ; accepté le 21 /05/2025; publié en ligne le 30 /06/2026

Citation: BENTOUATI A.et al
HER2 dans le Cancer : biologie, signalisation et perspectives thérapeutiques (2026) J Fac Med Or 10 (1) : 1213-1222.

DOI : [https://doi.org / 10.51782/jfmo.v10i1.295](https://doi.org/10.51782/jfmo.v10i1.295)

MOTS CLÉS

HER2, Cancer du Sein, Thérapie Ciblée, Résistance thérapeutique, Signalisation Cellulaire

Résumé

Cette revue exhaustive explore le rôle du récepteur HER2 dans le cancer, de sa biologie fondamentale à ses implications cliniques. HER2, un récepteur tyrosine kinase (RTK) transmembranaire, est un acteur clé dans la signalisation cellulaire, influençant la prolifération, la survie et la migration cellulaires. Son activation, principalement par dimérisation, déclenche des voies de signalisation majeures telles que PI3K/AKT/mTOR et MAPK/ERK, souvent dérégulées dans les cancers. La surexpression et/ou l'amplification de HER2 sont fréquentes, notamment dans le cancer du sein et gastrique, ce qui en fait une cible thérapeutique cruciale. L'arsenal thérapeutique ciblant HER2 comprend des anticorps monoclonaux (trastuzumab, pertuzumab), des inhibiteurs de tyrosine kinase (lapatinib, neratinib, tucatinib), et des conjugués anticorps-médicament (T-DM1, T-DXd), ayant considérablement amélioré la survie des patients.

Malgré ces avancées, la résistance aux traitements anti-HER2 demeure un défi majeur, résultant de mécanismes complexes comme des altérations de HER2, l'activation de voies alternatives, et l'hétérogénéité tumorale. De nouvelles approches thérapeutiques, comme l'immunothérapie, les thérapies combinées et des molécules innovantes, sont en cours d'évaluation. L'utilisation de biomarqueurs, tels que le statut HER2, l'expression de PD-L1 et le profil mutationnel, est essentielle pour personnaliser les traitements.

Conclusion: cette revue souligne l'importance de la recherche pour mieux comprendre la biologie de HER2, développer des stratégies pour surmonter la résistance et améliorer les résultats cliniques pour les patients atteints de cancers HER2 positifs.

KEY WORDS

HER2, Breast Cancer, Targeted Therapy, Therapeutic Resistance, Cellular Signalling

Abstract-This comprehensive review explores the role of the HER2 receptor in cancer, from its fundamental biology to its clinical implications. HER2, a transmembrane receptor tyrosine kinase (RTK), is a key player in cellular signaling, influencing cell proliferation, survival, and migration. Its activation, primarily through dimerization, triggers major signaling pathways such as PI3K/AKT/mTOR and MAPK/ERK, which are often dysregulated in cancers. Overexpression and/or amplification of HER2 are frequently observed, notably in breast and gastric cancers, making it a crucial therapeutic target. The therapeutic arsenal targeting HER2 includes monoclonal antibodies (trastuzumab, pertuzumab), tyrosine kinase inhibitors (lapatinib, neratinib, tucatinib), and antibody-drug conjugates (T-DM1, T-DXd), which have significantly improved patient survival. Despite these advances, resistance to anti-HER2 therapies remains a major challenge, resulting from complex mechanisms such as HER2 alterations, activation of alternative pathways, and tumor heterogeneity. Novel therapeutic approaches, such as immunotherapy, combination therapies, and innovative molecules, are under evaluation. The use of biomarkers, such as HER2 status, PD-L1 expression, and mutational profiling, is essential to personalize treatments. In conclusion, this review highlights the importance of research to better understand the biology of HER2, develop strategies to overcome resistance, and improve clinical outcomes for patients with HER2-positive cancers.

1. Introduction

1.1. Contexte Général du Cancer et des Récepteurs Tyrosine Kinase

Le cancer, en tant que problème de santé publique mondial, est caractérisé par une croissance cellulaire incontrôlée résultant de mutations génétiques et épigénétiques accumulées au cours du temps. Les récepteurs tyrosine kinase (RTK), qui sont des protéines membranaires essentielles à la signalisation cellulaire, sont au cœur de cette maladie. Ils régulent des processus cellulaires clés tels que la croissance, la survie et la migration, en activant des cascades de signalisation intracellulaire après liaison avec leurs ligands. En raison de leur rôle central dans le fonctionnement cellulaire, les RTK sont devenus des cibles thérapeutiques privilégiées dans le développement de médicaments anticancéreux, permettant d'inhiber spécifiquement l'activité des RTK dérégulés et des voies de signalisations en aval [1-3].

1.2. Présentation du Récepteur HER2 : Découverte, Structure et Fonction de Base

Le récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), également connu sous le nom d'ErbB2, est un membre éminent de la famille des récepteurs tyrosine kinase (RTK) de type 1. Il a été initialement identifié comme oncogène neu dans des modèles de rongeurs, avant que son rôle majeur dans le cancer humain ne soit révélé. Structurellement, HER2 est composé d'un domaine extracellulaire (ECD) riche en cystéine, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire (ICD) doté d'une activité tyrosine kinase (TK). Contrairement à d'autres récepteurs de la famille des EGFR, HER2 ne possède pas de ligand direct connu ; son activation se fait principalement par la formation d'homodimères ou d'hétérodimères avec d'autres récepteurs EGFR [4-6].

1.3. Justification de la Revue : Pertinence de HER2 dans le Cancer. La surexpression et/ou l'amplification du gène codant pour HER2 sont des phénomènes fréquemment observés dans de nombreux cancers, en particulier dans le cancer du sein où elle est

chez 15 à 30% des patient. Cette surexpression est un facteur de mauvais pronostic, associée à une croissance tumorale rapide, un risque de métastase accru et une résistance aux traitements conventionnels. Ainsi, le ciblage de HER2 est devenu un élément central de la prise en charge des cancers HER2 positifs. D'ailleurs, le ciblage de HER2 a servi de modèle pour le développement de thérapies ciblées dans d'autres types de cancers. Les médicaments ciblant spécifiquement HER2 ont révolutionné le traitement de nombreux cancers. La surexpression de HER2 est non seulement un facteur de mauvais pronostic, mais elle constitue également une cible thérapeutique majeure dans le cancer du sein, un constat qui a conduit au développement de plusieurs thérapies ciblées [7-9].

1.4. Objectifs et Portée de la Revue

Cette revue a pour objectif principal de fournir une analyse approfondie et détaillée du récepteur HER2, depuis sa biologie fondamentale jusqu'à ses implications cliniques en passant par ses mécanismes de signalisation. Elle a pour but de faire le point sur les connaissances actuelles concernant le fonctionnement de HER2, les voies qu'il active, son implication dans la progression tumorale et les différentes approches thérapeutiques utilisées.

Enfin, cette revue vise également à mettre en lumière les mécanismes de résistance et les stratégies potentielles pour les surmonter, afin de proposer une vision globale de ce domaine de recherche en oncologie. La revue explore les thérapies actuelles ciblant HER2 (anticorps, TKI et ADC), les mécanismes de résistance et les nouvelles stratégies comme l'immunothérapie et les thérapies combinées, qui ont été soulignés dans des études récentes [10]. Cette revue est destinée à tous les chercheurs, cliniciens et étudiants qui s'intéressent à la biologie et au traitement du cancer.

2. Biologie du Récepteur HER2

2.1. Structure Moléculaire Détaillée de HER2

Le récepteur HER2 est une protéine transmembranaire de type 1. Son domaine extracellulaire (ECD), riche en cystéine, est composé de sous-domaines importants pour la dimérisation. Le domaine transmembranaire (TMD), un court segment hélicoïdal, sert d'ancrage du récepteur dans la membrane plasmique. Le domaine intracellulaire (ICD), quant à lui, contient une région juxta membranaire, un domaine tyrosine kinase (TK) et une queue C-terminale. Le domaine TK est essentiel pour l'activité catalytique du récepteur. La structure tridimensionnelle de HER2 a été élucidée par cristallographie, permettant une meilleure compréhension de son fonctionnement [11- 15].

2.2. Expression et Régulation de HER2 dans les Cellules Normales et Cancéreuses

Dans les cellules normales, l'expression de HER2 est finement régulée, contrôlée au niveau transcriptionnel par des facteurs spécifiques et au niveau post-transcriptionnel par des microARN. Cependant, dans les cellules cancéreuses, l'expression de HER2 est souvent dérégulée par différents mécanismes. Parmi ces mécanismes, on retrouve l'amplification génique, qui induit une augmentation du nombre de copies du gène, ce qui conduit à une surexpression de la protéine HER2. D'autres mécanismes tels que les modifications épigénétiques ou encore les dérégulations transcriptionnelles sont également impliquées dans l'expression anormale de HER2 dans les cellules cancéreuses [16-19].

2.3. Mécanismes d'Activation de HER2 et de Dimérisation

L'activation du récepteur HER2 se distingue des autres récepteurs de la famille EGFR, car il ne possède pas de ligand connu. Son activation dépend principalement de la formation de dimères, des homodimères (HER2-HER2) ou des hétérodimères avec d'autres récepteurs de la famille EGFR, notamment HER1 (EGFR) et HER3. Cette dimérisation, quel que soit le type de dimère, est à l'origine d'un changement conformationnel du domaine intracellulaire du récepteur. Cela engendre l'activation de la tyrosine kinase, qui induit l'activation d'une cascade de signalisation, modulant la réponse de la cellule. La formation de dimères, qu'ils soient homodimères ou hétérodimères, est essentielle pour l'activation de HER2 et l'initiation des voies de signalisation intracellulaire [10]. L'hétérodimérisation HER2-HER3 est particulièrement importante en oncologie, car elle active de manière efficace la voie PI3K/AKT [20-23].

2.4. Rôle de HER2 dans la Prolifération, la Survie, la Migration et l'Angiogenèse Cellulaires

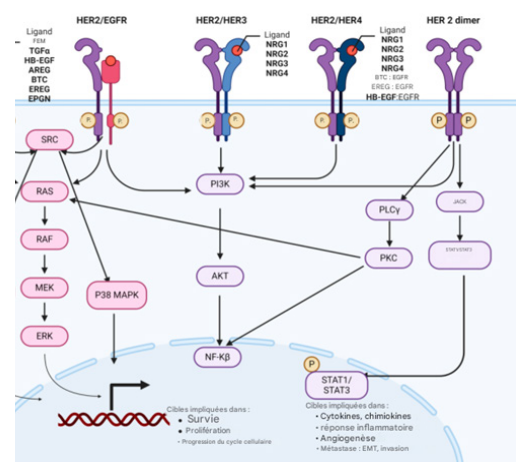
L'activation de HER2 entraîne une cascade de signalisation intracellulaire qui impacte directement plusieurs processus cellulaires clés. Ces processus comprennent la prolifération cellulaire, activée via la voie MAPK/ERK ; la survie cellulaire, facilitée par la voie PI3K/AKT/mTOR ; la migration cellulaire, qui favorise la métastase et enfin l'angiogenèse, qui permet la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance tumorale. La surexpression de HER2 amplifie ces effets, conduisant à une croissance cellulaire plus rapide, à une survie prolongée et à un potentiel métastatique accru [24-27].

3. Voies de Signalisation de HER2

3.1. Voies de Signalisation Principales Activées par HER2

L'activation de HER2 par dimérisation déclenche une cascade de signalisation intracellulaire complexe qui implique plusieurs voies clés (Figure 1). Parmi les principales voies, on retrouve : la voie PI3K/AKT/mTOR, cruciale pour la survie et la croissance cellulaire, ainsi que pour la régulation du métabolisme ; et la voie MAPK/ERK, impliquée dans la prolifération, la différenciation et la migration cellulaires. Outre ces voies majeures, HER2 peut également activer d'autres voies, telles que la voie STAT, impliquée dans la réponse inflammatoire et l'immunité, et la voie PLC γ , participant à la mobilisation du calcium intracellulaire [28-31].

Figure 1. Principales voies de signalisation activées par HER2 : PI3K/AKT/mTOR et MAPK/ERK



3.2. La Voie PI3K/AKT/mTOR et ses Implications dans le Cancer

La voie PI3K/AKT/mTOR est une cascade de signalisation intracellulaire fondamentale pour la régulation de la survie cellulaire, de la croissance, du métabolisme et de la prolifération. Après activation de HER2, une cascade d'événements s'enclenche, menant à la phosphorylation de PI3K, qui génère un second messager, PIP3. PIP3 active à son tour AKT, une kinase qui phosphoryle de nombreux substrats et régule la survie cellulaire.

Enfin, AKT active mTOR, une kinase régulant la croissance, la synthèse protéique et le métabolisme cellulaire. Dans le cancer, des altérations au sein de cette voie, notamment l'activation excessive de HER2, des mutations des gènes codant pour les protéines de cette voie (comme PIK3CA, PTEN), contribuent à une prolifération cellulaire excessive et à la résistance aux traitements. La voie PI3K/AKT/mTOR est cruciale pour la survie cellulaire et est souvent activée en aval de HER2. Des mécanismes de résistance à la thérapie peuvent impliquer une activation excessive de cette voie [32-35].

3.3. La Voie MAPK/ERK et son Rôle dans la Prolifération et la Différenciation Cellulaire

La voie MAPK/ERK est une autre voie de signalisation majeure activée par HER2. Essentielle à la prolifération, à la différenciation et à la survie cellulaire, elle est initiée par l'activation de RAS par HER2. Ce dernier active une cascade de kinases, telles que

RAF, MEK et ERK. Les kinases ERK phosphorylent divers facteurs de transcription, modifiant ainsi l'expression des gènes et la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. L'activation anormale de cette voie est souvent observée dans le contexte du cancer, contribuant à une croissance cellulaire incontrôlée, une survie accrue et une résistance aux traitements. Des mutations dans les gènes codant pour les protéines de cette voie (comme KRAS, BRAF) sont aussi fréquemment observées. La voie MAPK/ERK, incluant RAS, RAF, MEK et ERK, est impliquée dans la prolifération cellulaire [36-38].

3.4. Signalisation en Aval de HER2 : Effets sur l'Expression Génique et la Protéomique

L'activation de HER2 et de ses voies de signalisation, PI3K/AKT/mTOR et MAPK/ERK, engendre des modifications de l'expression génique et de la protéomique cellulaire, ce qui contribue à la transformation et à la progression tumorale. Les kinases AKT et ERK, activées par HER2, phosphorylent de nombreux facteurs de transcription, tels que les facteurs de la famille AP-1, Ets ou CREB. Cela modifie l'expression de gènes impliqués dans des processus cellulaires clés comme la prolifération, la survie, la migration, la métastase et l'angiogenèse. En outre, la signalisation de HER2 affecte également la protéomique, modifiant la phosphorylation, la dégradation ou la localisation de protéines impliquées dans la cancérogenèse [39-41].

3.5. Crosstalk (Intercommunication) de HER2 avec d'Autres Voies de Signalisation

Il est important de noter que la signalisation de HER2 n'est pas isolée. Elle communique et interagit avec d'autres voies de signalisation, ce qui contribue à une régulation fine des processus cellulaires. La voie TGF- β , impliquée dans le développement cellulaire, la différenciation et l'immunité, peut être modulée par la signalisation de HER2. Cependant, les effets sont complexes, car TGF- β peut agir comme suppresseur de tumeur à des stades précoces et comme promoteur de métastases à des stades plus avancés. De plus, HER2 peut activer la voie STAT, participant à l'inflammation et l'immunité, ainsi que la voie Notch, qui est impliquée dans la survie et le maintien des cellules souches cancéreuses. Ces interactions ont des implications importantes dans la progression tumorale et la résistance aux traitements [42-45].

4. HER2 et le Cancer : Rôle dans Différents Types de Cancers

4.1. HER2 et le Cancer du Sein : Rôle et Implications Cliniques

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans le monde. Environ 15 à 30 % des cancers du sein présentent une surexpression du récepteur HER2, ce qui les classe en tant que cancers du sein HER2 positifs. Cette surexpression est un facteur de mauvais pronostic, associée à une croissance tumorale rapide, à un risque accru de métastases et à une résistance aux traitements conventionnels. La détection précise du statut HER2, par immunohistochimie ou par hybridation in situ (FISH), est un élément crucial dans le diagnostic. Les patientes atteintes de cancers du sein HER2 positifs sont éligibles à des traitements ciblés anti-HER2, tels que le trastuzumab, le pertuzumab, et le trastuzumab emtansine (T-DM1).

Ces traitements ont considérablement amélioré la survie des patientes, malgré le défi de la résistance aux thérapies anti-HER2 qui nécessite des recherches approfondies. La prévalence de la surexpression de HER2 est de 15 à 30% des cancers du sein [46-50].

4.2. HER2 dans les Cancers Gastriques : Prévalence et Implication Thérapeutique

Le cancer gastrique est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde, particulièrement en Asie. Environ 10 à 20 % des cancers gastriques présentent une surexpression ou une amplification du gène ERBB2, ce qui les rend potentiellement sensibles aux thérapies anti-HER2. Le statut HER2 est évalué par immunohistochimie ou par hybridation in situ (ISH). La surexpression de HER2 est considérée comme un facteur de mauvais pronostic dans le cancer gastrique, associée à un risque accru de métastases et à une survie réduite. Le trastuzumab, en combinaison avec la chimiothérapie, est approuvé pour le traitement des cancers gastriques avancés HER2 positifs, et de nouvelles thérapies anti-HER2, comme les ADC (Antibody Drug Conjugates), sont en cours d'évaluation [51-53].

4.3. HER2 dans d'Autres Types de Cancers (Ex : Ovarien, Pulmonaire, Colorectal)

Bien que HER2 soit principalement étudié dans les cancers du sein et de l'estomac, son rôle dans d'autres types de cancers est de plus en plus documenté. Dans le cancer de l'ovaire, la surexpression ou l'amplification de HER2 est observée dans une minorité de cas (environ 5 à 10 %), notamment dans les types séreux de haut grade. Le ciblage de HER2 dans ce contexte est en cours d'évaluation, avec des résultats variables. Dans le cancer du poumon non à petites cellules, certains sous-types (adénocarcinomes) peuvent présenter une surexpression de HER2 (environ 2 à 5%). Des mutations de HER2 (insertions dans l'exon 20) sont aussi des cibles thérapeutiques émergentes. Enfin, des amplifications de HER2 ont été également notées dans 3 à 5 % des cancers colorectaux avancés, en particulier dans les sous-types résistants aux anti-EGFR. Le ciblage de HER2 dans ce contexte représente une piste de recherche active. Le rôle de HER2 et sa prévalence peuvent varier considérablement d'un type de cancer à un autre [10]. Il est donc important de noter que la prévalence et le rôle de HER2 peuvent varier selon les types et sous-types de cancers, et que le bénéfice des thérapies anti-HER2 est souvent variable [54-57].

4.4. Hétérogénéité Tumorale et Rôle du Statut HER2

L'hétérogénéité tumorale est un concept clé en oncologie. Elle décrit la diversité des cellules tumorales au sein d'une même tumeur. Cette diversité peut se manifester par des différences génétiques, épigénétiques et d'expression protéique entre les cellules tumorales. Ainsi, le statut HER2 peut varier spatialement et temporellement au sein d'une tumeur. Certaines régions de la tumeur peuvent avoir des cellules HER2 positives, tandis que d'autres peuvent avoir des cellules HER2 négatives. Cette hétérogénéité a des implications importantes pour le diagnostic et le traitement. Elle peut être un facteur de résistance aux thérapies anti-HER2, où les cellules HER2 négatives ne sont pas sensibles à ces thérapies.

Il est donc nécessaire de développer des stratégies diagnostiques et thérapeutiques ciblées pour les cancers hétérogènes [58, 59].

5. Perspectives Thérapeutiques Ciblant HER2

5.1. Anticorps Monoclonaux Anti-HER2 : Trastuzumab, Pertuzumab et Autres

Les anticorps monoclonaux (AcM) anti-HER2 représentent une avancée majeure dans le traitement des cancers HER2 positifs. Le premier de ces AcM à avoir été approuvé est le trastuzumab (Herceptin), qui cible le domaine extracellulaire (ECD) du récepteur HER2 [59]. En se liant à ce domaine, il bloque la signalisation du récepteur. Un autre AcM, le pertuzumab, cible également le domaine ECD de HER2, mais au niveau d'un épitope différent ; il empêche la dimérisation de HER2 avec d'autres récepteurs EGFR [60]. Cette propriété explique pourquoi le pertuzumab est souvent utilisé en combinaison avec le trastuzumab, car cette association permet un blocage plus complet de HER2. Ces deux anticorps agissent par plusieurs mécanismes, notamment en bloquant la signalisation de HER2, en activant la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC), qui recrute les cellules immunitaires pour détruire les cellules tumorales, et en inhibant l'angiogénèse [61, 62].

Plus récemment, un autre anticorps monoclonal, le margetuximab, a également été développé pour cibler HER2. Contrairement au trastuzumab, il se lie à un épitope différent du récepteur, ce qui lui confère des propriétés spécifiques. Margetuximab est conçu pour potentialiser l'ADCC, en améliorant son interaction avec les cellules du système immunitaire et donc en favorisant le recrutement des cellules immunitaires pour la lyse des cellules tumorales. Des études cliniques ont démontré que le margetuximab, en combinaison avec une chimiothérapie, améliore la survie sans progression des patients atteints de cancer du sein métastatique HER2 positif ayant progressé malgré plusieurs lignes de traitements anti-HER2. Il constitue donc une option thérapeutique particulièrement intéressante dans les cas de résistances aux traitements classiques. La recherche continue d'explorer le potentiel d'autres AcM ciblant HER2, afin d'optimiser les traitements et de surmonter les défis de la résistance.

5.2. Inhibiteurs de Tyrosine Kinase de HER2 (TKIs) : Lapatinib, Neratinib et Tucatinib

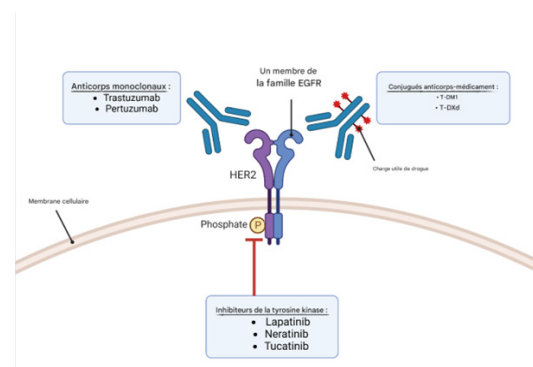
Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) sont des petites molécules qui ciblent directement le domaine intracellulaire (TK) de HER2. En se liant à ce domaine, ils bloquent l'activité catalytique du récepteur, inhibant ainsi sa phosphorylation et l'activation des voies de signalisation. Le lapatinib, un TKI réversible ciblant à la fois HER2 et EGFR, est utilisé dans le traitement du cancer du sein HER2 positif en cas de résistance au trastuzumab. Le neratinib, un TKI irréversible de HER2, est employé en traitement adjuvant après une thérapie à base de trastuzumab pour réduire le risque de récurrence. Le tucatinib, un TKI hautement sélectif de HER2, est utilisé en combinaison avec le trastuzumab pour le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs [63-66].

5.3. Conjugués Anticorps-Médicament (ADC) Ciblant HER2 : Trastuzumab Emtansine (T-DM1) et Trastuzumab Deruxtecan

Les conjugués anticorps-médicament (ADC) sont des thérapies ciblées innovantes qui combinent un anticorps monoclonal

avec une molécule cytotoxique (chimiothérapie). L'anticorps sert de transporteur ciblant spécifiquement les cellules tumorales, où la chimiothérapie est libérée directement à l'intérieur de ces cellules. Le trastuzumab emtansine (T-DM1) est un ADC anti-HER2 approuvé pour le traitement des cancers du sein HER2 positifs ; il associe le trastuzumab à une chimiothérapie (DM1). Le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) est un autre ADC anti-HER2 plus récent, qui associe le trastuzumab à un inhibiteur de topoisomérase I, et a démontré une efficacité supérieure à T-DM1 dans les cancers du sein métastatiques HER2 positifs et peut être utilisé même si la cellule tumorale ne surexprime pas HER2. Les conjugués anticorps-médicaments (ADC), tels que le trastuzumab emtansine (T-DM1) et le trastuzumab deruxtecan (T-DXd), ont permis d'améliorer considérablement le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs en délivrant directement une chimiothérapie aux cellules tumorales [67, 68].

Figure 2. Les trois principales approches thérapeutiques ciblant HER2 : anticorps monoclonaux, inhibiteurs de tyrosine kinase, et conjugués anticorps-médicaments



5.4. Résistance aux Thérapies Ciblant HER2 : Mécanismes et Stratégies pour la Surmonter

La résistance aux thérapies anti-HER2 constitue un défi majeur en oncologie, limitant l'efficacité à long terme des traitements ciblés. Les cellules tumorales, soumises à la pression sélective des thérapies, développent une panoplie de mécanismes d'échappement, souvent complexes et multifactoriels. Ces mécanismes peuvent être classés en plusieurs catégories. Premièrement, des altérations intrinsèques au récepteur HER2 lui-même peuvent survenir. Des mutations ponctuelles au sein du domaine tyrosine kinase de HER2 peuvent empêcher la liaison des inhibiteurs spécifiques ou, à l'inverse, rendre la voie constitutivement active. Des modifications du domaine extracellulaire (ECD) peuvent également altérer la capacité des anticorps monoclonaux à se lier au récepteur, tandis que dans certains cas, les cellules peuvent tout simplement perdre l'expression de HER2, les rendant insensibles au traitement ciblé. Deuxièmement, la résistance peut résulter de l'activation de voies de signalisation alternatives, qui permettent de contourner le blocage de HER2. Par exemple, même si la signalisation de HER2 est inhibée, l'activation constitutive de PI3K, d'AKT ou de mTOR peut maintenir la survie et la prolifération des cellules tumorales (Figure 3).

De plus, d'autres voies, telles que RAS/MAPK, TGF- β ou STAT peuvent être activées en réponse au traitement, permettant aux cellules cancéreuses de proliférer ou de survivre en dépit du blocage de HER2. L'hétérogénéité tumorale représente également un défi majeur. Une tumeur n'est pas une entité uniforme, mais une mosaïque de cellules cancéreuses diverses.

Cette diversité se traduit par des différences génétiques et phénotypiques, où certaines sous-populations tumorales peuvent ne pas surexprimer HER2, posséder des mutations de résistance, ou utiliser d'autres voies pour survivre et proliférer. Ces cellules peuvent devenir prédominantes après le traitement, favorisant la progression de la maladie.

Par ailleurs, l'environnement tumoral lui-même joue un rôle dans la résistance. Les interactions entre les cellules tumorales et le stroma tumoral peuvent moduler la réponse au traitement. Par exemple, certaines cellules stromales peuvent sécréter des facteurs favorisant la survie ou la résistance des cellules cancéreuses. Enfin, l'hypoxie (manque d'oxygénation) peut réduire l'efficacité des médicaments.

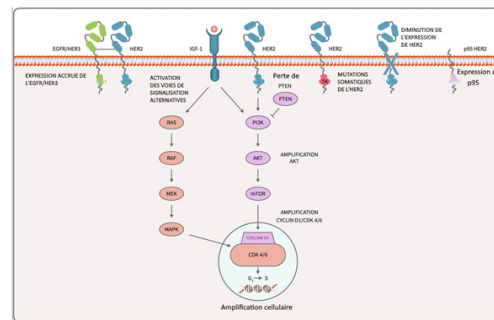
Enfin, les cellules tumorales peuvent développer des mécanismes d'efflux, surexprimant des protéines qui pompent activement les médicaments hors de la cellule, réduisant ainsi leur concentration intracellulaire.

Face à ces multiples défis, des stratégies de recherche sont explorées, souvent en association. L'approche la plus directe est de combiner différents agents thérapeutiques, en utilisant de façon séquentielle ou concomitante les AcM, TKI et ADC, afin de contrer les mécanismes de résistance. La recherche s'oriente également vers le développement de nouveaux inhibiteurs ciblant directement les voies de résistance, comme les inhibiteurs de PI3K, AKT ou mTOR. Des inhibiteurs de nouvelle génération, ciblant HER2 avec un nouveau mécanisme, sont également étudiés.

Une autre approche explore les thérapies multi-cibles, utilisant des molécules qui ciblent plusieurs protéines simultanément, ou qui associent des médicaments à mécanismes différents afin de bloquer plusieurs voies de signalisation. L'immunothérapie est aussi une piste prometteuse. En combinant les agents anti-HER2 avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, on pourrait réactiver le système immunitaire des patients pour qu'ils puissent cibler et éliminer les cellules tumorales résistantes.

Enfin, la médecine de précision est un atout important pour personnaliser le traitement en fonction du profil moléculaire de la tumeur, et de suivre l'évolution de la tumeur sous traitement via l'utilisation d'analyse de biopsies liquides (ctDNA) [69].

Figure 3. Mécanismes de résistance aux thérapies anti-HER2.



5.5. Nouvelles Approches Thérapeutiques Ciblant HER2 (Immunothérapie, Thérapies Combinées, etc.)

De nombreuses approches thérapeutiques innovantes sont en cours d'évaluation pour améliorer l'efficacité du ciblage de HER2. Parmi celles-ci, l'immunothérapie, en particulier les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1, anti-PD-L1), est étudiée en combinaison avec les thérapies anti-HER2 pour renforcer la réponse immunitaire antitumorale. Les thérapies combinées, associant les agents anti-HER2 avec d'autres thérapies ciblées ou la chimiothérapie, sont aussi en cours d'investigation.

De plus, de nouvelles molécules ciblant HER2 sont en cours de développement. Enfin, des approches basées sur l'ARN (ARNsi ou ARNm) sont testées pour moduler l'expression de HER2. La combinaison de thérapies ciblées et l'immunothérapie est une approche prometteuse pour les cancers du sein HER2 positifs et pour d'autres types de tumeurs [71-73].

5.6. Biomarqueurs Prédicatifs de la Réponse aux Thérapies Anti-HER2

L'identification des patients qui répondront à une thérapie est essentielle pour personnaliser les traitements et améliorer l'efficacité des thérapies anti-HER2. Parmi les biomarqueurs prédictifs, le statut HER2, déterminé par immunohistochimie ou hybridation in situ (FISH), reste le principal critère de sélection des patients.

L'expression de PD-L1 permet de prédire la réponse aux immunothérapies en combinaison aux thérapies anti-HER2. Les profils mutationnels et l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) sont également étudiés pour prédire la réponse et détecter l'apparition de résistances aux thérapies anti-HER2 [74, 75].

6. Conclusions et Perspectives Futures

6.1. Résumé des Points Clés de la Revue

Cette revue a mis en évidence le rôle clé du récepteur HER2 dans le développement et la progression de divers cancers, notamment le cancer du sein et gastrique. Nous avons analysé les voies de signalisation activées par ce récepteur, ainsi que les implications cliniques et thérapeutiques. Cette revue a également souligné l'importance des thérapies ciblées anti-HER2, et également les défis de la résistance aux traitements. Enfin, nous avons mis en lumière des approches innovantes actuellement en développement.

6.2. Défis Actuels et Futurs dans le Ciblage de HER2

Malgré les progrès considérables réalisés dans le traitement des cancers HER2 positifs, de nombreux défis persistent.

La résistance aux thérapies anti-HER2 reste un problème majeur qui nécessite le développement de nouvelles stratégies. Les thérapies anti-HER2 peuvent également entraîner des effets secondaires importants, limitant leur utilisation chez certains patients. De plus, l'hétérogénéité tumorale, le manque de biomarqueurs prédictifs plus précis et le coût élevé des thérapies limitent l'accès à ces thérapies.

6.3. Perspectives de Recherche et Développement dans ce Domaine

Plusieurs pistes de recherche sont prometteuses pour améliorer le ciblage de HER2 dans l'avenir. Celles-ci comprennent le développement de nouvelles cibles thérapeutiques, la mise au point de nouvelles molécules ciblant HER2, l'optimisation de l'immunothérapie, et l'étude de combinaisons de thérapies ciblées. L'intégration de données génomiques, transcriptomiques et protéomiques pourrait permettre une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs HER2 positives, ainsi que le développement de stratégies thérapeutiques plus personnalisées. Les données provenant de la recherche suggèrent qu'une approche personnalisée basée sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur, la médecine de précision, est une voie prometteuse pour améliorer le ciblage de HER2. Des efforts sont nécessaires pour identifier et cibler de nouvelles voies ou protéines de résistance impliquées dans l'échec des thérapies anti-HER2. La recherche translationnelle jouera un rôle clé dans le développement de nouvelles thérapies.

6.4. Implications Cliniques et Recommandations

Cette revue souligne la nécessité d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancers HER2 positifs. Il est donc crucial d'effectuer des tests HER2 précis et standardisés, de personnaliser le traitement en fonction du profil moléculaire de la tumeur, de surveiller la résistance au traitement et de participer aux essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité de nouvelles stratégies thérapeutiques. Enfin, il est essentiel de promouvoir l'accès à des thérapies innovantes et de permettre un accès équitable aux soins pour tous les patients.

Références

- [1] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(1), 7-30.
- [2] Lemmon, M. A., & Schlessinger, J. (2010). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141(7), 1117-1134.
- [3] Yarden, Y., & Pines, G. (2012). The ERBB network: from molecular biology to cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(1), 1-11.
- [4] Schechter, A. L., Stern, D. F., Vaidyanathan, L., Decker, S. J., Drebin, J. A., Greene, M. I., & Weinberg, R. A. (1985). The neu oncogene: an erbB-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*, 312(5996), 513-516.
- [5] Yarden, Y., & Sliwkowski, M. X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(2), 127-137.
- [6] Citri, A., & Yarden, Y. (2006). EGF-ERBB signalling: the landscape of oncogenic mutations and their impact on mechanism-based cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 6(3), 230-243.
- [7] 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.
- [8] Arteaga, C. L., Sliwkowski, M. X., Osborne, C. K., Perez, E. A., & Puglisi, F. (2011). Treatment of HER2-positive breast cancer: current strategies and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(10), 638-649.
- [9] Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *New England Journal of Medicine*, 357(1), 39-51.
- [10] Ahmad, A., et al. (2023). Targeting HER2 in Breast Cancer: Current Status and Future Directions. *Cells*, 15(7), 903.
- [11] Yarden, Y. (2001). The EGFR family and its ligands in human cancer. Signalling pathways and clinical implications. *European Journal of Cancer*, 37 Suppl 2, S3-S8.
- [12] Garrett, T. P., McKern, N. M., Lou, M., Elleman, T. C., Adams, T. E., Lovrecz, G. O., & Nice, E. C. (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.
- [13] Lupu, R., & Pegram, M. (2000). HER2: a target for cancer therapy. *Seminars in Oncology*, 27(6 Suppl 12), 2-14.
- [14] Shi, F., Telesco, S. E., Liu, Y., Radhakrishnan, R., & Lemmon, M. A. (2012). ErbB3/HER3 intracellular domain is competent to interact with ATP and small-molecule kinase inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(39), 15893-15898.
- [15] Cho, H. S., Mason, K., Ramyar, K. X., Stanley, A. M., Gabelli, S. B., Denney, D. W., & Leahy, D. J. (2003). Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*, 421(6924), 756-760.
- [16] Diermeier-Daucher, S., Jüttner, S., Höfler, H., & Brockhoff, G. (2009). ERBB2 mRNA expression is tightly regulated in human tissues. *Journal of Molecular Histology*, 40(3), 163-173.
- [17] Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., & Ullrich, A. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244(4905), 707-712.
- [18] van der Veer, L. J., & Bernards, R. (2008). Epigenetic deregulation of HER2. *Breast cancer research*, 10 Suppl 2(Suppl 2), S7.
- [19] Moasser, M. M. (2007). The role of HER2 in the pathogenesis of breast cancer and its implications for therapy. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 8-12.
- [20] Hynes, N. E., & Stern, D. F. (1994). The biology of erbB-2/neu and its role in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1198(2-3), 165-184.
- [21] Schlessinger, J. (2000). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 103(2), 211-225. transition in gastric cancer. *Molecular Cancer*, 15(1), 1-10.

- [22] Baselga, J., Swain, S. M. (2009) Novel anti-HER2 strategies in breast cancer: monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*, 14:suppl1:13-23.
- [23] McCubrey, J. A., Steelman, L. S., Chappell, W. H., Abrams, S. L., Franklin, R. A., & Martelli, A. M. (2014). Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1843(6), 1263-1284.
- [24] Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2007). AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 129(7), 1261-1274.
- [25] Yue, S., Yang, J., Luo, D., Song, Y., Jiang, Y., & Zhang, C. (2016). HER2 promotes cell migration and invasion through PI3K/AKT-mediated epithelial-mesenchymal
- [26] Yuan, Y., Zhang, J., Ye, Z., & Yu, X. (2013). HER2-targeted therapy promotes tumor angiogenesis via the VEGF signaling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 32(1), 1-13.
- [27] Hynes, N. E., & Stern, D. F. (1994). The biology of erbB-2/neu and its role in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1198(2-3), 165-184.
- [28] Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2007). AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 129(7), 1261-1274.
- [29] McCubrey, J. A., Steelman, L. S., Chappell, W. H., Abrams, S. L., Franklin, R. A., & Martelli, A. M. (2014). Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1843(6), 1263-1284.
- [30] Olayioye, M. A. (2000). ErbB receptors: dimerization and differential signaling. *EMBO Journal*, 19(13), 3159-3167.
- [31] Xiaoqing Cheng .A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes (Basel)*. 2024 Jul 11; 15(7):903.
- [32] Cantley, L. C. (2002). The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*, 296(5573), 1655-1657.
- [33] Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*, 169(3), 381-405.
- [34] Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling at a glance. *Journal of Cell Science*, 125(Pt 19), 4473-4479.
- [35] Dhillon, A. S., Hagan, S., Rath, O., & Kolch, W. (2007). MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 26(22), 3279-3290.
- [36] Yuan, J., & Zheng, Y. (2021). RAS/MAPK signaling pathway regulates cell proliferation and differentiation through transcription factors: A Review. *Advances in Biological Chemistry*, 11(02), 43-64.
- [37] Roberts, P. J., & Der, C. J. (2007). Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*, 26(23), 3291-3310.
- [38] Hunter, T. (2000). Signaling--2000 and beyond. *Cell*, 100(1), 113-127.
- [39] Whitmarsh, A. J., & Davis, R. J. (1996). Transcription factor AP-1 regulation by mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways. *The Journal of Molecular Medicine*, 74(10), 589-607.
- [40] Ong, S. E., & Mann, M. (2007). Mass spectrometry-based proteomics turns quantitative. *Nature Chemical Biology*, 3(1), 27-34.
- [41] Albeck, J. G., Burke, J. M., & Spencer, S. L. (2013). The stochastic nature of signaling networks. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(9), 615-623.
- [42] Massagué, J. (2008). TGF β in cancer. *Cell*, 134(2), 215-230.
- [43] Schindler, C., & Darnell Jr, J. E. (1995). Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Annual Review of Biochemistry*, 64(1), 621-651.
- [44] Wang, Z., Li, Y., Banerjee, S., Sarkar, F. H., & Kong, D. (2010). Emerging role of Notch signaling in breast cancer. *Cancer Letters*, 295(2), 139-148.
- [45] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- [46] 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.
- [47] Ross, J. S., Fletcher, J. A., Bloom, K. J., & Mertens, F. (2003). Targeted therapies for solid tumors: status of HER2 testing in breast cancer. *Modern Pathology*, 16(1), 3-11.
- [48] Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowssett, M., McShane, L. M., Allison, K. H. & Viale, G. (2013). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 31(31), 3997-4013.
- [49] Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer Jr, C. E., Davidson, N. E., ... & Paik, S. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1673-1684.
- [50] Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K., & Prenen, H. (2016). Gastric cancer. *The Lancet*, 388(10060), 2654-2664.

- [51] Hofmann, M., Stoss, O., Shi, D., Büttner, R., van de Vijver, M., Kim, W., & Rüschoff, J. (2008). Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*, 52(7), 797-805.
- [52] Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., ... & Tazawa, K. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 376(9742), 687-697.
- [53] Moelans, C. B., de Vries, E. G. E., & van Diest, P. J. (2018). HER2 in solid tumors: a systematic review. *Journal of Pathology: Clinical Research*, 4(3), 165-174.
- [54] Tan, D. S. W., & Yip, H. K. (2017). HER2 in ovarian cancer: diagnostic utility and therapeutic implications. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27(9), 1761-1769.
- [55] Camidge, D. R., Ou, S. I., & El-Khoueiry, A. B. (2020). HER2 mutations in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 15(11), 1783-1792.
- [56] Sartore-Bianchi, A., Trusolino, L., Martino, C., D'Angelo, A., Previtali, A., Ghezzi, S., & Siena, S. (2011). HER2 gene copy number as a predictive factor for response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer.
- [57] Marusyk, A., Almendro, V., & Polyak, K. (2012). Intra-tumour heterogeneity. *Nature Reviews Cancer*, 12(5), 323-334.
- [58] Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., Math, M., Larkin, J., Endesfelder, D., ... & Swanton, C. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 883-892.
- [59] Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *New England Journal of Medicine*, 357(1), 39-51.
- [60] Baselga, J., Cortés, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., ... & Swain, S. M. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 109-119.
- [61] Weiner, L. M. (2015). Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 15(6), 361-375.
- [62] Mishra, R., Patel, H., Alanazi, S., Kilroy, M. K., & Shah, K. (2014). HER2 receptor tyrosine kinase: mechanism and clinical implications in cancer. *Oncology Reviews*, 8(1), 223.
- [63] Geyer, C. E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C. G., Pienkowski, T., & Cameron, D. (2010). Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(12), 1057-1067.
- [64] Chan, A., Delaloge, S., Holmes, F. A., Moy, B., Iwata, H., Harvey, V. J., ... & Blackwell, K. L. (2016). Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(3), 367-377.
- [65] Murthy, R. K., Loi, S., Okines, A., Oliveira, M., Garcia-Estevez, L., Hegg, R., ... & Bachelot, T. (2020). Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 597-609.
- [66] Lambert, J. M., & Morris, A. C. (2017). Antibody-drug conjugates (ADCs) for personalized treatment of cancer: The role of linker and payload in ADC design. *Antibody Drug Conjugates*, 1, 1-18.
- [67] Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., ... & Di Cosimo, S. (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783-1791.
- [68] Doi, T., Iwata, H., Tsurutani, J., Tanabe, Y., Yamamoto, N., Shitara, K., ... & Tamura, K. (2020). Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive solid tumours: a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet Oncology*, 21(12), 1519-1529.
- [69] Andre, F., & Hurvitz, S. (2019). Novel strategies for treating HER2-positive breast cancer: moving beyond HER2-targeting agents. *Annals of Oncology*, 30(7), 1040-1049.
- [70] Carrie S Wynn, Shou-Ching Tang. Anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer: many choices and future directions. *Cancer Metastasis Rev*. 2022 Mar; 41(1):193-209.
- [71] Emens, L. A., & Molla, M. (2020). Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: current status and future directions. *Immunotherapy*, 12(9), 687-705.
- [72] Shor, R. E., & Galsky, M. D. (2020). Novel therapies in advanced HER2-positive breast cancer. *Oncology*, 34(8), 549-558.
- [73] Andre, F., & Hurvitz, S. (2019). Novel strategies for treating HER2-positive breast cancer: moving beyond HER2-targeting agents. *Annals of Oncology*, 30(7), 1040-1049.
- [74] Jia, M., & Cheng, X. (2021). Clinical significance of PD-L1 expression in HER2-positive breast cancer: A review. *BioMed Research International*, 2021.
- [75] Wan, L., Liu, X., & Han, X. (2020). Liquid biopsy in HER2-positive breast cancer: status and perspectives. *Breast Cancer*, 27(5), 776-784.

[