



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 088

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/02/2023

PAR

Mlle. Fatine TALEB

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cellule souche cancéreuse - EpCam - CD326 - Cancer du sein

JURY

Mme. M.Khouchani

Professeur d'oncologie

PRESIDENT

Mr. A.Belbachir

Professeur d'anatomie pathologique

RAPPORTEUR

Mme. B.Fakhir

Professeur de gynécologie obstétrique

JUGES

Mme. H.Rais

Professeur d'anatomie pathologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ ﴾

(سورة الاعراف الآية: 43)



Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vicedoyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vicedoyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL

FEZZAZI Vicedoyen chargé de la pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine ELHOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumatologie-orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUELHASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUCHADIA Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANEI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Btissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HAROUC Karam	Gynécologie-obstétrique
AITAMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AITBENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AITBENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KADDOURISaid	Médecine interne
AIT-SABI Imane	Pédiatrie	KAMILIE Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

ALJSoumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KHOUCHEM Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KISSANINajib	Neurologie
AMROLamyae	Pneumo-phtisiologie	KRATIKhadija	Gastro-entérologie
ANIBAKhalid	Neurochirurgie	KRIETMohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-Virologie	LAGHMARIMehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAKMICHIMohamed Amine	Urologie
ATMANEIMehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillofaciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHABNisrine	Neurologie
BASSIRAHlam	Gynécologie-obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie-générale

BELBARAKARhizlane	Oncologiemédicale	MADHARSi Mohamed	Traumato-orthopédie
BELKHOUAhlam	Rhumatologie	MANOUDIFatiha	Psychiatrie
BENDRISSLaila	Cardiologie	MANSOURINadia	Stomatologie et chirurgmaxillofaciale
BENALIAbdeslam	Psychiatrie	MAOULAININEFadl mrabihrabou	Pédiatrie(Neonatologie)
BENCHAMKHAYassine	Chirurgieréparatriceet plastique	MARGADOmar	Traumatologie-orthopédie
BENELKHAIATBENOMARRidouan	Chirurgie-générale	MATRANEAboubakr	Médecinenucléaire
BENHIMAMohamedAmine	Traumatologie-orthopédie	MLIHATOUATI Mohammed	Oto-Rhino-Laryngologie
BENJELLOUNHARZIMIAMine	Pneumo-phtisiologie	MOUAFFAKYoussef	Anesthésie-réanimation
BENJILALILaila	Médecineinterne	MOUDOUNISaid Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUFRachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFIDKamal	Urologie
BOUKHANNILahcen	Gynécologie-obstétrique	MOUTAJRedouane	Parasitologie
BOUKHIRAAbderrahman	Biochimie-chimie	MOUTAOUAKILAbdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRADrissi	ChirurgieCardio-Vasculaire	MSOUGGARYassine	Chirurgiethoracique
BOURRAHOUATAAicha	Pédiatrie	NAJEBYoussef	Traumato-orthopédie
BOURROUSMonir	Pédiatrie	NARJISYoussef	Chirurgiegénérale
BOUSKRAOUMohammed	Pédiatrie	NEJMIHicham	Anesthésie-réanimation
BSISSMohamedAziz	Biophysique	NIAMANERadouane	Rhumatologie
CHAFIKRachid	Traumato-orthopédie	OUALIDRISSIMariem	Radiologie
CHAKOURMohamed	HématologieBiologique	OUBAHASofia	Physiologie
CHELLAKSaliha	Biochimie-chimie	OULADSAIADMohamed	Chirurgiepédiatrique
CHERIFIDRISSIELGANOUNI Najat	Radiologie	QACIFHassan	Médecineinterne
CHOULLIMohamedKhaled	Neuropharmacologie	QAMOUSSYoussef	Anesthésie-réanimation
DAHAMIZakaria	Urologie	RABBANIKhalid	Chirurgiegénérale
DAROUASSIYoussef	Oto-Rhino-Laryngologie	RADANoureddine	Pédiatrie
DRAISSGhizlane	Pédiatrie	RAISHanane	Anatomiepathologique
ELADIBAhmedRhassane	Anesthésie-réanimation	RAJIAbdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
ELAMRANIMoulayDriss	Anatomie	ROCHDIYoussef	Oto-rhino-laryngologie
ELANSARINawal	Endocrinologieetmaladiesm étaboliques	SAMKAOUMohamedAbde nasser	Anesthésie-réanimation
ELBARNIRachid	Chirurgie-générale	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
ELBOUCHTIlmane	Rhumatologie	SARFIsmail	Urologie
ELBOUIHIMohamed	Stomatologieetchirurgmaxillof aciale	SORAAAbabila	Microbiologie-Virologie
ELFEZZAZI Redouane	Chirurgiepédiatrique	SOUMMANIAbderraouf	Gynécologie-obstétrique
ELHAOURYHanane	Traumato-orthopédie	TASSINoura	Maladiesinfectieuses
ELHATTAOUMustapha	Cardiologie	TAZIMohamedIllias	Hématologie-clinique
ELHOUDZIJamila	Pédiatrie	YOUNOUSSaid	Anesthésie-réanimation
ELIDRISSISLITINENadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
ELKARIMISaloua	Cardiologie	ZAHLANEMouna	Médecineinterne
ELKHADERAhmed	Chirurgiegénérale	ZAOUISanaa	Pharmacologie
ELKHAYARIMina	Réanimationmédicale	ZEMRAOUIAadir	Néphrologie
ELMGHARITABIBGhizlane	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	ZIADIAMra	Anesthésie-réanimation
ELOMRANIAbdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIRSaid	Microbiologie
ELFIKRIAbdelghani	Radiologie	ZYANIMohammed	Médecineinterne
ESSAADOUNILamiaa	Médecineinterne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardiovasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – embryologie et cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAHI Hicham	Pneumo-phtisiologie
AITBATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADERI Youssef	Traumatologie-orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAHTaoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BELBACHIR Anass	Anatomie – pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie – pathologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	SALAMATI Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ELHAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ELKAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
ELMEZOUARIEI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANEMoulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie
GHAZIMI Rieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDEL FETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédo Psychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLANajoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie et réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Rabiya	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSIFIHRIMohamedjawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATILhoucine	Chimie physique
AHBALATIariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AITERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKAR Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie

ARROBAdil	Chirurgieréparatriceetplasti que	IDALENEMalika	Maladiesinfectieuses
AZAMIMohamedAmine	Anatomiepathologique	JALLALHamid	Cardiologie
AZIZZakaria	Stomatologie et chirmaxillofaciale	KHALLIKANESaid	Anesthésie-réanimation
AZIZIMounia	Néphrologie	LACHHABZineb	Pharmacognosie
BAALLALHassan	Neurochirurgie	LAHLIMIFatimaEzzahra	Hématologieclinique
BABAHicham	Chirurgiegénérale	LAHMINIWidad	Pédiatrie
BELARBIMarouane	Néphrologie	LAMRANIHANCHIASmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIHHatim	Neurochirurgie	LOQMANSouad	Microbiologie et toxicologieenvironnemental e
BELLASRISalah	Radiologie	MAOUJOUDOmar	Néphrologie
BENAMEURYassir	Médecinenucléaire	MEFTAHAZellarab	Endocrinologie et maladiesmétaboliques
BENANTARLamia	Neurochirurgie	MILOUDIMohcine	Microbiologie-Virologie
BENCHAFAlIlias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUIAhmed	Rhumatologie
BENYASSYoussef	Traumatologie- orthopédie	MOULINESouhail	Microbiologie-virologie
BENZALIMMeriam	Radiologie	NASSIHHouda	Pédiatrie
BOUHAMIDIAhmed	Dermatologie	OUEIAGLINABIFadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTEBadr	Radiologie	OUMERZOUKJawad	Neurologie
CHAHBIZakaria	Maladiesinfectieuses	RAGGABIamine	Neurologie
CHEGGOURMouna	Biochimie	RAISSIAbderrahim	Hématologieclinique
CHETOUIAbdelkhalek	Cardiologie	RHEZALIManal	Anesthésie-réanimation
CHETTATIMariam	Néphrologie	ROUKHSIRedouane	Radiologie
DAMIAbdallah	MédecineLégale	SAHRAOUIHoussamEddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUIMouna	Radiothérapie	SALLAHIHicham	Traumatologie-orthopédie

DOUIREKFouzia	Anesthésie-réanimation	SAYAGHSanae	Hématologie
DOULHOUSNEHassan	Radiologie	SBAAIMohammed	Parasitologie-mycologie
EL-AKHIRIMohammed	Oto-rhino-laryngologie	SBAIASma	Informatique
ELAMIRIMyAhmed	Chimie de Coordinationbio- organique	SIRBOURachid	Médecine d'urgence et decatastrophes
ELFADLIMohammed	Oncologiemédicale	SLIOUIBadr	Radiologie
ELFAKIRIKarima	Pédiatrie	WARDAKarima	Microbiologie
ELGAMRANIYounes	Gastro-entérologie	YAHYAOUIHicham	Hématologie
ELHAKKOUNIAwatif	Parasitologiemycologie	YANISSESiham	Pharmaciegénéraliste
ELJADIHamza	Endocrinologieetmaladiesmé taboliques	ZBITOUMohamedAnas	Cardiologie
ELKHASSOUIAmine	Chirurgiepédiatrique	ZIRAOUIOualid	Chimiethérapeutique
ELATIQUIOumkeltoum	Chirurgieréparatriceetplasti que	ZOUITABtissam	Radiologie

LISTEARRÉTÉE26/09/2022

الله

*Louange à Dieu le tout puissant, sans qui nul travail ne parvient à
aboutissement*

*A tous les patients ayant participé à cette étude et qui ont permis de compléter
ce travail.*

Vous méritez

DÉDICACES

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur, elles sont
les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »
Marcel Proust.*

*Au nom du Dieu le Clément et le Miséricordieux louange à ALLAH le
tout puissant.*

*Au bout de ces sept années d'études et de formation continue, Je me dois
d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont
soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour
atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie
ce modeste travail en signe de respect et de reconnaissance à ceux qui,
quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur
exprimer mon amour sincère, particulièrement à mes chers parents. Je ne
serai jamais ici sans eux.*

Je dédie cette thèse...

Au bon Dieu tout puissant,

Je t'aime du fin fond de mon cœur, je ne peux que t'exprimer ma gratitude pour tout ce que tu me donnes.

A ma maman chérie, la prunelle de mes yeux,

Ce travail est pour moi le fruit de tes prières et surtout tes efforts, je tiens à honorer la personne qui m'est le plus chère dans ce bas monde, c'est toi maman. J'observe la femme battante, celle qui a du courage, celle qui est dure mais douce, tendre et sensuelle. Aujourd'hui maman, avec tous ces sacrifices j'aimerai bien te rendre Hommage. Je sais bien que mes mots ne pourront jamais te remercier. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime plus que tout au monde.

A mon cher père,

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu te préserve santé et longue vie. Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Puisse Dieu te garder et te procurer santé, longue vie, et bonheur. Je t'aime mon papa.

A mon cher frère,

Tu sais que l'affection et l'amour fraternel que je te porte sont sans limites. Je remercie en toi le frère et l'ami. Tous mes vœux de bonheur, de santé, de réussite et de sérénité. Que Dieu te protège et te réserve le meilleur avenir, et puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

Je t'aime mon frérot.

A ma chère sœur

Je suis reconnaissante à ma sœur. Merci de m'avoir écoutée, de m'avoir conseillée et de m'avoir soutenue tout au long de ces années. Puisse Dieu, le tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

Je t'aime sœurlette.

A Fatine, moi-même,

Je me remercie pour tous mes efforts, ainsi que d'avoir cru en moi.

A mema, mon adorable grand-mère, et

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mon grand amour,

A Ayda,

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs, à toutes nos balades en voiture. En hommage à notre belle amitié et aux années à venir et l'affection que j'éprouve pour toi. Je dédie cette thèse à Toi, ton frère Mhammed, et tes parents adorables khalti Jamila et Ammi, qui m'ont accueilli comme l'une des leurs. Et je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé de prospérité. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Je t'aime ma Aydouda

A Kenza,

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mon grand amour. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous ces moments passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre amitié reste éternelle.

To hbibi Hicham, Nina, Ihab, Nadia and Nora :

To the most amazing Family I could ask for. I love you all so much.

A Joy mon chaton,

Merci pour toutes tes griffures et morsures. Je t'aime quand même.

A toute la famille Belhadi,

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A dr Souad Sellami,

Tout particulièrement, je voudrais exprimer ma reconnaissance à Madame Sellami, pour sa gentillesse et ses efforts qui ont constitué un apport considérable dans notre travail.

A dr Meryem elouazzani,

J'adresse mes sincères remerciements à Dr Meryem, pour son aide et ses précieux conseils qu'elle a sus me transmettre tout au long de ce travail.

A dr Ghita Hadraoui,

Je suis également redevable à vous, pour votre contribution à notre travail, votre aide a été très précieuse.

A tout le service d'anatomie pathologique.

Je tiens à vous exprimer un par un, mes remerciements les plus sincères, pour votre accueil et votre gentillesse durant mon passage.

Tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail, qu'ils trouvent ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

*A tous les patients,
Que Dieu nous aide à alléger vos souffrances.*

REMERCIEMENTS

À notre maître et président de thèse, Madame Mouna Khouchani,
Professeur et chef du service d'oncologie Au CHU Mohamed VI de
Marrakech.

L'accueil que vous m'avez réservé et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider le jury de notre thèse me sont allés droit au cœur.

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect

À notre maître et rapporteur de thèse, Monsieur le Professeur Anass
Belbachir Professeur d'anatomie pathologique.

J'ai eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, votre expérience et votre connaissance dans le domaine ont très fortement contribué à la réussite de notre thèse.

Je tiens sincèrement à vous remercier pour votre disponibilité et vos observations avisées qui m'ont été précieuses dans la réalisation du présent travail. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence.

Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude.

À notre maître et Juge de thèse Madame Hanane Rais Professeur et chef
du service d'anatomie pathologique Au CHU Mohamed VI de Marrakech.

Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

À notre maître et Juge de thèse Madame Fakhir Bouchra Professeur de gynécologie et obstétrique.

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'honneur que me faites de bien vouloir juger ma thèse. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour la bienveillance et la simplicité avec lesquelles vous m'avez accueillie. Veuillez trouver ici, chère Professeur, le témoignage de mon plus grand respect.

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

- ❖ CSCS: Cellules souches cancéreuses du sein
- ❖ CSC : Cellule souche cancéreuse
- ❖ CD : Cluster of differentiation
- ❖ IHC : Immunohistochimie
- ❖ RE : Récepteurs à œstrogène
- ❖ RP : Récepteurs à progestérone
- ❖ SBR :Scarff–Bloom–Richardson
- ❖ TEM : Transition épithélio–mésenchymateuse
- ❖ ALDH : Aldéhyde déshydrogénase
- ❖ IRS :Immunoreactive score
- ❖ PAG : Période d'activité génitale
- ❖ TMA : Tissu Micro Array
- ❖ EPN :Engainements péri–nerveux
- ❖ MaSC :Cellules souches mammaires
- ❖ EC : Effraction capsulaire
- ❖ CIS : Carcinome in situ

LISTE DES FIGURES

Liste des figures :

- FIGURE 1: LES 4 CASSETTES DES BLOCS TMA.
- FIGURE 2: CASSETTE DU TISSU TEMOIN (PEAU)
- FIGURE 3: LE TISSU TEMOIN APRES MARQUAGE PAR LE CD326.
- FIGURE 4: MARQUAGE DE LA PEAU PAR L'ANTICORPS ANTI CD326.
- FIGURE 5: L'ANTICORPS ANTI CD326 AVANT DILUTION.
- FIGURE 6: ANTICORPS ANTI CD326 APRES DILUTION 1/50.
- FIGURE 7: L'APPAREIL AUTOSTAINERLINK48 (DAKO) DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CHU MOHAMMED VI.
- FIGURE 8: EXEMPLE D'UN MARQUAGE MEMBRANAIRE FORT ET COMPLET DES CELLULES TUMORALES MAMMAIRES PAR L'AC ANTI CD326
- FIGURE 9: MARQUAGE MEMBRANAIRE FAIBLE DES CELLULES TUMORALES MAMMAIRES PAR L'AC ANTI CD326.
- FIGURE 10: LES LAMES ISSUES DES BLOCS TMA APRES MARQUAGE PAR L'AC ANTI CD326.
- FIGURE 11: LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LEURS GENRES.
- FIGURE 12: REPARTITION DES PATIENTES SELON LES TRANCHES D'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC.
- FIGURE 13: REPARTITION SELON LE STATUT HORMONAL.
- FIGURE 14: REPARTITION SELON LES ANTECEDENTS MEDICAUX DES PATIENTS.
- FIGURE 15: L'ALLAITEMENT CHEZ LES PATIENTES.
- FIGURE 16: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.
- FIGURE 17: REPARTITION DES LESIONS SELON LE COTE ATTEINT.
- FIGURE 18: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA LOCALISATION DE LA TUMEUR AU NIVEAU DU SEIN.
- FIGURE 19: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA TAILLE TUMORALE A L'EXAMEN CLINIQUE.
- FIGURE 20: REPARTITION SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE.
- FIGURE 21 : REPARTITION SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE.
- FIGURE 22: REPARTITION DES CAS SELON LA PRESENCE OU NON D'EMBOLES VASCULAIRES.
- FIGURE 23: DISTRIBUTION DES CAS SELON LA PRESENCE OU NON D'ENGAINEMENTS PERI NERVEUX.
- FIGURE 24: DISTRIBUTION DES CAS SELON L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE.
- FIGURE 25: DISTRIBUTION DES CAS SELON L'EFFRACTION CAPSULAIRE.
- FIGURE 26: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PRESENCE D'ENVAHISSEMENT CUTANE.
- FIGURE 27: DISTRIBUTION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'ATTEINTE PARIETALE.
- FIGURE 28: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS A ŒSTROGENES.
- FIGURE 29: DISTRIBUTION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS A PROGESTERONE.
- FIGURE 30: HER0+ / HER1+ / HER2+ FISH -/ HER2+ FISH+ / HER3+.
- FIGURE 31: DISTRIBUTION DES TUMEURS SELON LE STATUT HER2.
- FIGURE 32: DISTRIBUTION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION MOLECULAIRE.
- FIGURE 33: REPARTITION SELON LE STATUT DE L'ANTICORPS ANTI CD326.
- FIGURE 34: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'INTENSITE DU CD326.
- FIGURE 35: DISTRIBUTION DES CAS SELON LA SUREXPRESSION DU CD326.

- FIGURE 36: LE MODELE STOCHASTIQUE ET LE MODELE HIERARCHIQUE DES CSC
- FIGURE 37: LES MODELES DE FORMATION DES CSCS
- FIGURE 38: UNE REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTES CARACTERISTIQUES DES CSCS
- FIGURE 39: EXEMPLES DE MARQUEURS DES CSCS ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE BIOMARQUEURS DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX :

TABLEAU I: MARQUEUR UTILISE EN TECHNIQUE D'IMMUNOHISTOCHEMIE.

TABLEAU II: LA METHODE DE CALCUL DU SCORE TOTAL D'IMMUNOMARQUAGE DU CD326.

TABLEAU III: REPARTITION DES PATIENTS PAR TRANCHES D'AGE.

TABLEAU IV: LA PARITE CHEZ LES PATIENTES.

TABLEAU V: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU NOMBRE DE TUMEURS PALPABLES.

TABLEAU VI: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA TAILLE TUMORALE HISTOLOGIQUE.

TABLEAU VII: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU POURCENTAGE DU CARCINOME IN SITU ASSOCIE.

TABLEAU VIII: DISTRIBUTION DES CAS SELON LE POURCENTAGE DES TIL.

TABLEAU IX: REPARTITION SELON L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE.

TABLEAU X: REPARTITION DES PATIENTES SELON LA VALEUR DE L'ANTIGENE KI67.

TABLEAU XI: REPARTITION SELON LA CLASSIFICATION TNM.

TABLEAU XII: REPARTITION DES MALADES SELON LES ASPECTS EVOLUTIFS.

TABLEAU XIII: TABLEAU RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES DU MARQUAGE DES PATIENTS

TABLEAU XIV: EXPRESSION DE L'EPCAM EN FONCTION DES PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES

TABLEAU XV: EXPRESSION DE L'EPCAM EN FONCTION DE L'EVOLUTION DES PATIENTS

TABLEAU XVI: LA SUREXPRESSION DE L'EPCAM EN FONCTION DE L'AGE.

TABLEAU XVII: LA SUREXPRESSION DE L'EPCAM SELON L'ACTIVITE GENITALE.

TABLEAU XVIII: COMPARAISON ENTRE LA SUREXPRESSION DE L'EPCAM ET LES DIFFERENTS TYPES HISTOLOGIQUES.

TABLEAU XIX: TABLEAU COMPARATIF DU STATUT EPCAM SELON LES GRADES HISTOLOGIQUES DE NOTRE SERIE AVEC LA LITTERATURE

TABLEAU XX: LA TAILLE TUMORALE EN FONCTION DE LA SUREXPRESSION DE L'EPCAM.

TABLEAU XXI: L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE EN FONCTION DE LA SUREXPRESSION DE L'EPCAM.

TABLEAU XXII: SUREXPRESSION DE L'EPCAM PAR LES SOUS TYPES MOLECULAIRES SELON LES DIFFERENTES SERIES.

TABLEAU XXIII: LA SUREXPRESSION DE L'EPCAM EN FONCTION DES RECEPTEURS A ŒSTROGENE

TABLEAU XXIV: LA SUREXPRESSION DE L'EPCAM EN FONCTION DES RECEPTEURS A PROGESTERONE.

TABLEAU XXV: LE STATUT HER2 SELON L'EXPRESSION D'EPCAM

TABLEAU XXVI: COMPARAISON DU STATUT EPCAM SELON LE STATUT METASTATIQUE

Plan

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Le type d'étude	5
II. Critères d'inclusion et d'exclusion	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
III. Méthode d'étude	6
IV. Analyse statistique des données	6
V. La collecte des données	6
VI. L'étude immunohistochimique du marqueur CD326	7
1. Préparation des blocs des patients	7
2. Confection des blocs multitissulaires	7
3. Recherche et préparation du tissu témoin	8
4. L'étude immunohistochimique	10
4.1 Etapes générales de la technique	10
4.2 Le marqueur utilisé	10
4.3 immuno-marquage	11
4.4 Détermination de l'expression de l'anticorps anti CD326	13
VII. Considérations éthiques	16
RESULTATS	17
I. Etude descriptive	18
1. Genre	18
2. Age	18
3. Le statut hormonal des patientes	19
4. Les antécédents	20
4.1 Antécédents personnels	20
4.2 Antécédents familiaux	20
5. Antécédents d'irradiation	21
6. Prise d'un traitement hormonal substitutif	21
7. Contraception	21
8. Parité	21
9. Allaitement	21
II. Données diagnostiques	22
1. Circonstances du diagnostic	22
2. Examen clinique	23
2.1 Topographie de la lésion	23
2.2 Localisation du nodule	24
2.3 Nombre des lésions	24
2.4 Taille tumorale clinique	25
2.5 Anomalies du mamelon	25
2.6 Aires ganglionnaires	26
III. Caractéristiques anatomo-pathologiques	26

1. Type histologique	26
2. La taille tumorale histologique	26
3. Grade histopronostique SBR	27
4. Emboles vasculaires	27
5. Engainements péri nerveux (EPN)	28
6. Carcinome in situ associé (CIS)	29
7. La maladie de Paget	29
8. Le pourcentage de la surface occupée par les lymphocytes sur la surface totale du stroma (TIL)	29
9. Résultats du curage ganglionnaire axillaire	30
10. Envahissement ganglionnaire histologique	30
11. Effraction capsulaire (EC)	30
12. Extension au tissu péri ganglionnaire	31
13. Envahissement cutané	31
14. Envahissement pariétal	32
15. Statut des récepteurs hormonaux	32
16. Statut des récepteurs hormonaux	34
17. Statut de l'oncogène HER2	35
18. Index de prolifération KI67	35
19. Classification moléculaire	36
IV. Classification TNM	36
V. Traitement	37
1. Chirurgie	37
2. Radiothérapie	37
3. Chimiothérapie	37
4. Hormonothérapie	38
5. Thérapie ciblée	38
VI. Evolution	38
VII. Résultats de notre travail avec l'anticorps anti CD326 (EpCam)	39
1. Présence de l'anticorps anti CD326	39
2. Pourcentage du CD326 chez les patients	40
3. Intensité du CD326 (EpCam)	40
4. Le score d'immunomarquage du CD 326 (EpCam)	40
5. L'analyse des résultats l'anticorps anti CD326 en comparaison avec les autres données	42
6. L'expression du CD326 selon les différents paramètres clinico-biologiques et anatomopathologiques	43
7. L'expression du CD326 en fonction de l'évolution des patient	44
DISCUSSION	45
I. Généralités	46
1. Définition des cellules souches mammaires normales	47

2. Définition des cellules souches cancéreuses	47
3. Les facteurs qui influencent la formation des cellules souches cancéreuses	49
4. Les caractéristiques des CSCS	49
5. La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM)	50
6. Les marqueurs des cellules souches cancéreuses du sein	51
7. Les conséquences thérapeutiques de la présence des CSCS	53
7.1 Une résistance à la chimiothérapie	53
7.2 Une résistance à l'hormonothérapie et à la thérapie ciblée	53
7.3 Une résistance à la radiothérapie	53
8. Des stratégies thérapeutiques ciblant les CSCS	53
II. Généralités sur le marqueur épithélial cell adhesion molecule EpCam ou CD326	54
1. Fonction de l'EpCam	54
2. L'expression de l'EpCam dans les cancers	55
3. L'expression de l'EpCam dans le cancer du sein	55
III. L'expression de l'EpCam en fonction des paramètres clinico-biologique et histopathologiques	56
1. L'âge	56
2. La période d'activité génitale (PAG)	56
3. Le type histologique	57
4. Le grade histologique	57
5. La taille tumorale histologique	58
6. L'envahissement ganglionnaire	59
7. Classification moléculaire	60
8. Les récepteurs hormonaux	61
8.1 Récepteur à œstrogène (RE)	61
8.2 Récepteur à progestérone (RP)	62
9. Le statut HER2	62
10. Le statut métastatique	63
11. Survie et pronostic	63
IV. Les autres marqueurs des cellules souches cancéreuses du sein	64
1. Aldéhyde déshydrogénase 1 (ALDH1)	64
2. CD133	65
3. Le phénotype CD44+/CD24-/low	65
4. Autres biomarqueurs	66
CONCLUSION	67
RESUMES	69
ANNEXES	74
BIBLIOGRAPHIE	82

INTRODUCTION

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

Le cancer du sein représente, à l'échelle mondiale, un vrai problème de santé publique. Il est la néoplasie la plus fréquente au Maroc, représentant 19.8% de tout cancer confondu et occupant le deuxième rang en matière de mortalité, réalisant ainsi 3695 décès en 2020 (1) . En vue d'une meilleure compréhension des mécanismes qui conduisent aux récives, métastases et à la résistance aux traitements, la communauté scientifique s'est penchée sur le rôle des cellules souches cancéreuses et leur implication dans ces divers processus.

Les cellules souches mammaires cancéreuses sont dotées de capacités combinant une longue durée de vie, un pouvoir d'auto-renouvellement amenant à garder un pool de cellules souches, une capacité de production des cellules filles aptes à se reproduire (2) avec l'expression de certains marqueurs cellulaires et la propriété de repeupler un coussinet de graisse dépourvu de tissu mammaire chez un modèle murin. (3)

Après leur découverte pour la première fois dans la leucémie myéloïde aiguë, les cellules souches cancéreuses (CSC) ont joué un rôle majeur dans l'avancement des travaux sur le cancer et ont fait l'objet de recherches intensives en tant que cibles thérapeutiques potentielles(4) .

Il est primordial de mentionner que, bien qu'elles partagent des similarités fonctionnelles avec les cellules souches normales, les cellules souches cancéreuses n'en dérivent pas nécessairement. Elles ont par définition la capacité de former une tumeur chez des souris immunodéprimées, à s'auto-renouveler ainsi qu'à se différencier et donc générer des cellules cancéreuses avec des caractéristiques non souches(5) . Ceci a été considéré parmi les facteurs d'échec thérapeutique(6). A noter que les cellules souches cancéreuses (CSC) sont impliquées non seulement dans l'initiation et la progression de la tumeur primaire, mais aussi l'apparition de métastases et de récives (7). De ce fait, plusieurs études suggèrent que la présence des cellules souches cancéreuses est associée à un mauvais pronostic (7)(8).

L'objectif de notre travail est de :

- Acquérir une meilleure compréhension des cellules souches cancéreuses.
- Faire un focus sur le marqueur épithélial d'adhésion cellulaire (EpCam ou CD326) en tant que biomarqueur des cellules souches cancéreuses du sein.
- Déterminer les différents aspects histopathologiques, immunohistochimiques, évolutifs et pronostiques des tumeurs mammaires malignes contenant les cellules souches cancéreuses et celles qui en sont dépourvues.
- Rechercher une éventuelle corrélation entre la présence des cellules souches cancéreuses du sein et le mauvais pronostic.

MATERIELS ET METHODES

I. Le type d'étude :

Il s'agit d'une étude de recherche réalisée sur 32 dossiers s'étalant sur une période de 12 mois (de Janvier jusqu'à Décembre 2019) au sein du service d'anatomie pathologique et du service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI. Cette étude s'est déroulée en 2 temps :

- L'exploitation des dossiers au service d'oncologie.
- La recherche des cellules souches cancéreuses par immunohistochimie au sein du service d'anatomie pathologique sur les blocs tumoraux.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

- Patients atteints d'un cancer du sein prouvé histologiquement tout stade et tout type confondus.
- Les patients qui ont réalisé au moins un examen anatomopathologique au sein du service.

2. Critères d'exclusion :

- Patients dont le dossier médical est incomplet.
- Patients qui n'ont réalisé aucun examen anatomopathologique au service.
- Prélèvements ne permettant pas une étude immunohistochimique.
- Patients dont l'évolution et le pronostic ne figurent pas dans le dossier médical.

III. Méthode d'étude :

Afin d'accomplir notre travail, nous avons élaboré une fiche d'exploitation comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude (voir détails au niveau de l'annexe n°1) :

- Identité du patient
- Les antécédents personnels et familiaux
- Circonstances de découverte et motif de consultation
- Éléments de l'examen clinique et para clinique
- Les résultats de l'étude d'immunohistochimique de l'EpCam
- Bilan d'extension
- Prise en charge thérapeutique
- Evolution
- Pronostic

IV. Analyse statistique des données

Notre fiche d'exploitation a été renseignée pour chaque patient conformément aux informations liées aux dossiers médicaux, puis elle a fait l'objet d'une exploitation informatique par le biais du logiciel « Microsoft Excel 2007 », à partir duquel nous avons pu élaborer les résultats.

V. La collecte des données

Afin de réaliser ce travail nous avons consulté les dossiers du cancer du sein de l'année 2019 à partir de l'archive du service d'oncologie.

VI. L'étude immunohistochimique du marqueur CD326

1. Préparation des blocs des patients :

Le choix des blocs a été réalisé à partir de l'archive du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech tenant compte des références antérieurement mentionnées sur les dossiers des patients atteints de cancer du sein. Ces blocs sont ceux établis préalablement par la technique anatomopathologique classique (impliquant la fixation de l'échantillon tissulaire dans du formol et l'inclusion dans un bloc de paraffine).

Une coupe de 4µm a été réalisée au niveau de chaque bloc. Ensuite les structures tissulaires ont été minutieusement observées au microscope optique à l'aide d'une coloration standard : HE (Hématoxyline–Eosine) afin de contrôler la qualité des blocs recrutés. Cette étape permet aussi la délimitation des zones d'intérêt notamment les zones tumorales où l'on peut effectuer le carottage.

2. Confection des blocs multitissulaires :

Le principe des blocs multitissulaires est d'inclure dans un bloc de paraffine plusieurs cylindres biopsiques prélevés à partir de différents blocs et de pouvoir par la suite analyser ces échantillons sur une seule lame . Afin de réaliser ceci on a élaboré un plan détaillé , concernant le nombre et l'emplacement des carottes à prélever au niveau de chaque bloc donneur, puis leurs emplacements futurs sur le blocmultitissulaire.

Nous avons obtenu 4 blocs multitissulaires qui ont fait l'objet d'analyse de l'expression du CD326 par immunohistochimie. (Figure 1)



Figure 1: les 4 cassettes des blocs multitissulaires.

3. Recherche et préparation du tissu témoin :

L'interprétation du marquage de l'anticorps anti-CD326 nécessite un tissu témoin avant toute analyse selon les critères d'assurance qualité. La présence d'un témoin (interne ou externe) positif est obligatoire en particulier en cas de résultat nul, car il permet le contrôle du protocole d'immunohistochimie et met en évidence la sensibilité requise.

Le choix dans notre étude s'est porté sur l'utilisation d'un tissu témoin externe positif non pathologique. Il s'agit des cellules épithéliales basolatérales(9) notamment de la peau. (Figures 2 et 3)



Figure 2: Cassette du tissu témoin (peau).



Figure 3: le tissu témoin après marquage par le CD326.



Figure 4:Marquage de la peau par l'anticorps anti CD326.

4. L'étude immunohistochimique :

L'immunohistochimie (IHC) est une technique largement utilisée afin de chercher la présence des protéines dans les cellules dans d'une coupe de tissu inclus en paraffine. Dans notre travail, cette technique consiste à rechercher l'expression d'un marqueur des cellules souches cancéreuses du sein (EpCam ou CD326). L'expression de ces protéines peut être étudiée sur une biopsie ou une pièce opératoire, sur la tumeur principale, le site métastatique ou dans une récurrence.

4.1 Etapes générales de la technique :

La réalisation d'une étude immunohistochimique nécessite les étapes suivantes :

- Microtomie : réalisation de coupes fines de 4 μ m d'épaisseur par microtome semi-automatique.
- Incubation : réalisée dans l'étuve pendant une nuit à 37°C pour fixation.
- Immunohistochimie par automate AutostainerLink48 (Dako)
- Montage des lames.

4.2 Le marqueur utilisé :

Dans l'étude, le marqueur utilisé était l'EpCam ou CD326.

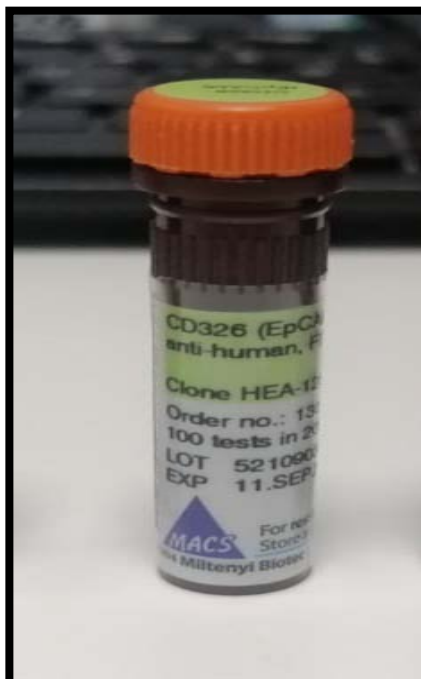


Figure 5: l'anticorps anti CD326 avant dilution.

La description du marqueur ciblé et des protocoles d'immunohistochimie figure dans le tableau I.

Tableau I: Marqueur utilisé en technique d'immunohistochimie.

Marqueur	Fabricant	Clone	Isotype	Localisation
CD326	MiltenyiBiotec	HEA-125 Monoclonal	Mouse IgG1k	Membranaire

4.3 immuno-marquage :

L'appareil AutostainerLink48 (Dako) a permis d'effectuer la technique immunohistochimique automatisée sur les coupes des blocs TMA. Avant utilisation, nous avons dilué le marqueur à la dilution 1/50 selon les indications du fabricant.



Figure 6: anticorps anti CD326 après dilution 1/50.



Figure 7: L'appareil AutostainerLink48 (Dako) du service d'anatomie pathologique du CHU

Mohammed VI.

4.4 Détermination de l'expression de l'anticorps anti CD326

L'interprétation de la lame s'est faite en 3 étapes :

- Présence ou absence de l'expression
- Etablissement du seuil (ou pourcentage) de positivité le cas échéant
- Intensité du marquage

L'expression du CD326 était considérée comme positive si une coloration spécifique de la membrane des cellules tumorales était observée. Tandis que le pourcentage du CD326 est défini comme étant le nombre des cellules tumorales colorées à l'immunohistochimie par rapport au nombre des cellules tumorales total.

Concernant les tumeurs qui n'expriment pas l'anti corps anti CD326, nous avons vérifié si les prélèvements ont été contributifs, ainsi que la présence de témoins positifs avant de conclure à de vrais négatifs.

Le score d'immunomarquage total utilisé était adopté par Spizzo et al (10)(11)en calculant le produit du score du pourcentage :

- 0 : aucun
- 1 : <10 %
- 2 : 10 %-50 %
- 3 : 51 %-80 %
- 4 : >80 %

Et l'intensité du marquage :

- 0 : pas de coloration
- 1 : faible
- 2 : modérée
- 3 : forte

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

Le score total variait de 0 à 12, la surexpression du CD326 était définie comme un score total supérieur à 4 (10) (11).

Ainsi, les scores totaux du CD326 ont été divisés en trois groupes :

- Pas d'expression (score 0)
- Un bas niveau d'expression (score 1-4)
- Niveau élevé d'expression précédemment décrit comme surexpression avec un score > 4

Tableau II: La méthode de calcul du score total d'immunomarquage du CD326.(11)

Immunoreactive score (IRS)				
Intensisty		Percentage of positive tumor cells		Score
Negative	0	Negative	0	0-1
Weak	1	< 10% positive cells	1	2-3
Moderate	2	10% to 50% positive cells	2	4-8
Strong	3	51% to 80% positive cells	3	9-12
		> 80% positive cells	4	

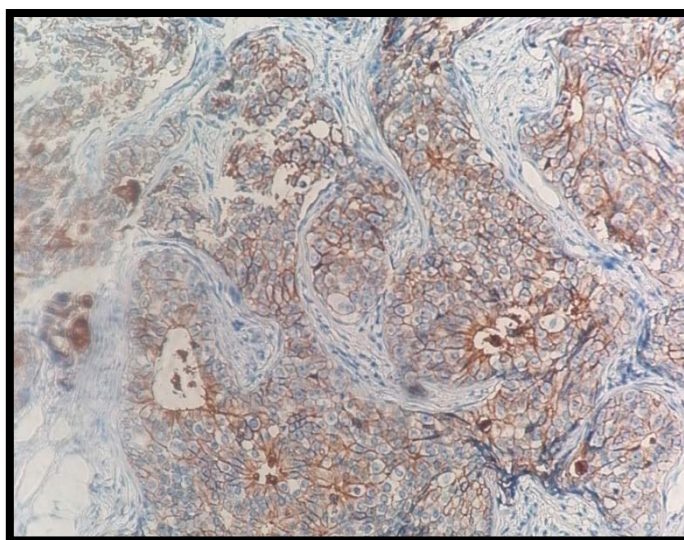


Figure 8:Exemple d'un marquage membranaire fort et complet des cellules tumorales mammaires par l'AC anti CD326.

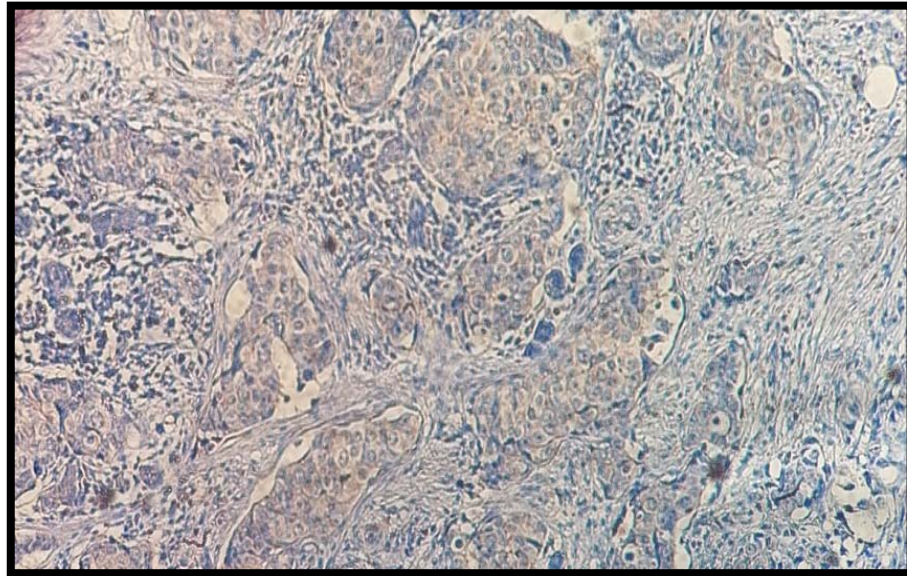


Figure 9:Marquage membranaire faible des cellules tumorales mammaires par l'AC anti CD326.



Figure 10:Les lames issues des blocs TMA après marquage par l'AC anti CD326.

VII. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été réalisé tenant compte du respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

RESULTATS

I. Etude descriptive

1. Genre

L'étude a concerné 32 patients. Dans notre travail, 31 cas étaient de sexe féminin soit (97%) et un seul homme soit (3%) qui sont atteints du cancer du sein. (Figure 11)

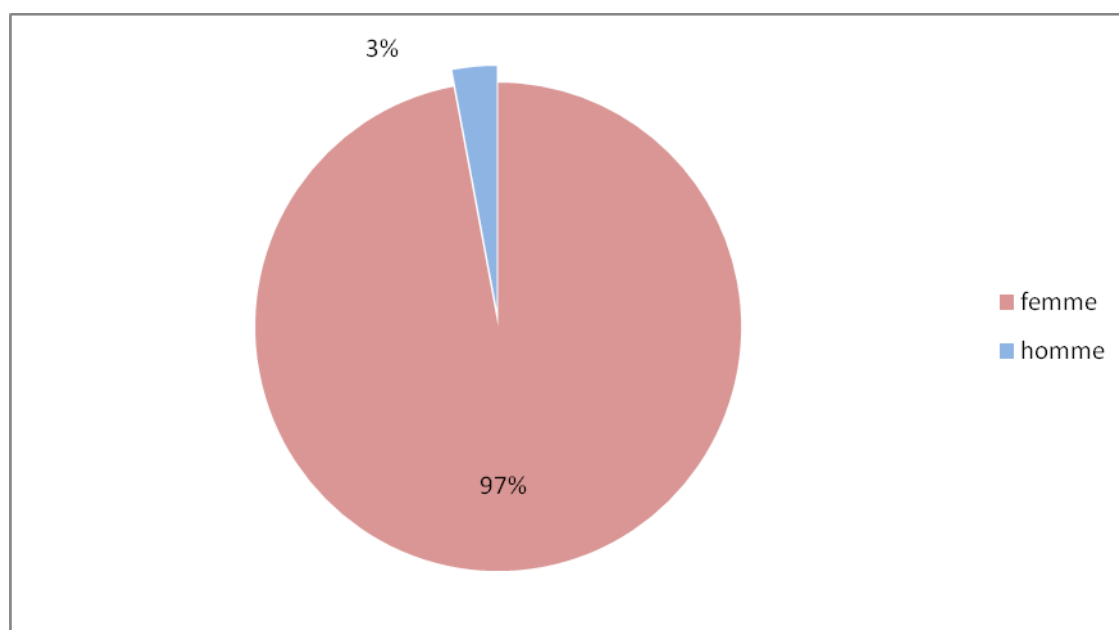


Figure 11: la répartition des patients selon leurs genres.

2. Age

L'âge moyen de nos patients était de 52,8 ans avec des extrêmes allant de 28 à 86 ans. La tranche d'âge comprise entre 40 et 49 ans a été la plus atteinte, avec un taux de 31% soit 10 cas (Tableau III).

Tableau III: Répartition des patients par tranches d'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
20-29	1	3%
30-39	3	9%
40-49	10	31%
50-59	9	28%
60-69	6	19%
>70	3	9%
Total	32	100%

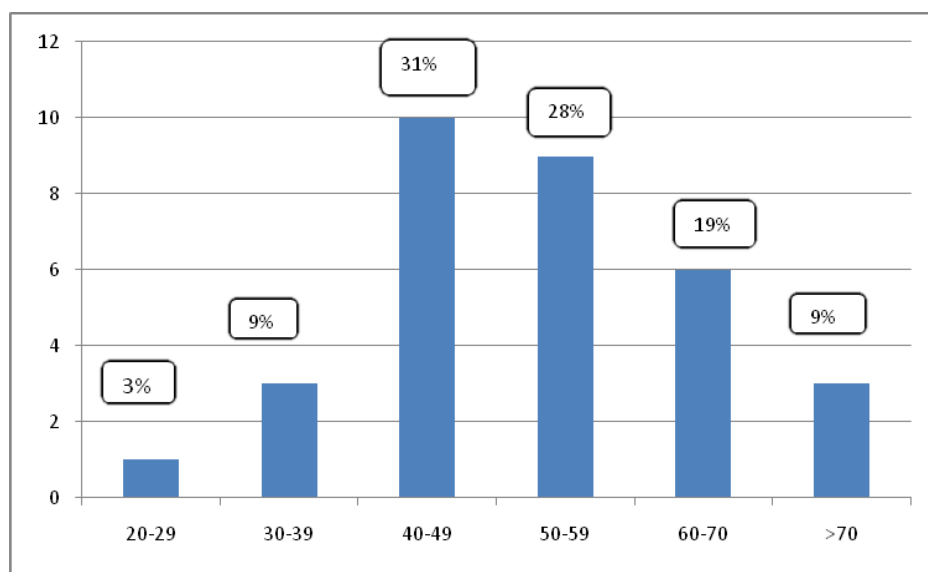


Figure 12: Répartition des patients selon les tranches d'âge au moment du diagnostic.

3. Le statut hormonal des patientes

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes, 14 d'entre elles soit 45% étaient toujours en activité génitale au moment du diagnostic, alors que 17 patientes soit 55% étaient ménopausées, à noter l'existence d'un patient de sexe masculin (Figure 13).

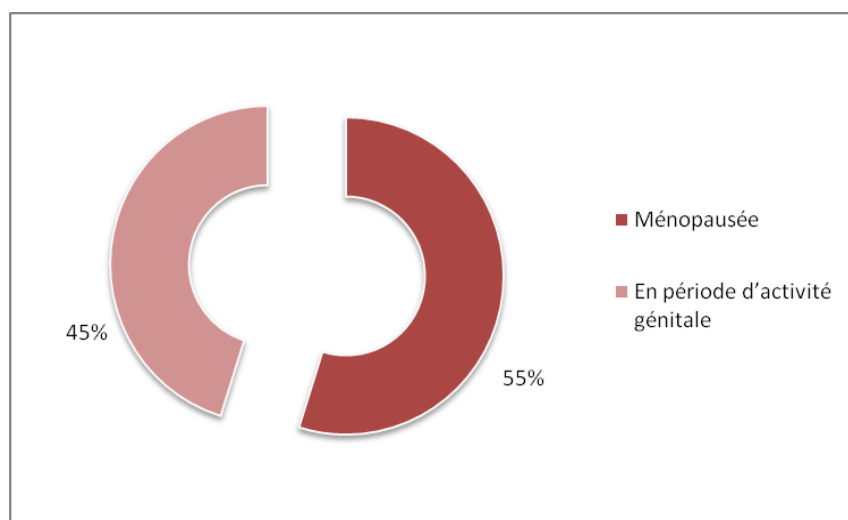


Figure 13: Répartition selon le statut hormonal.

4. Les antécédents

4.1 Antécédents personnels

L'analyse des antécédents médicaux et chirurgicaux n'a pas mis en évidence d'éléments intéressants pour notre étude. Aucun de nos patients n'a présenté d'antécédents personnels de mastopathie bénigne ni maligne.

La figure 14 résume les antécédents de nos patients.

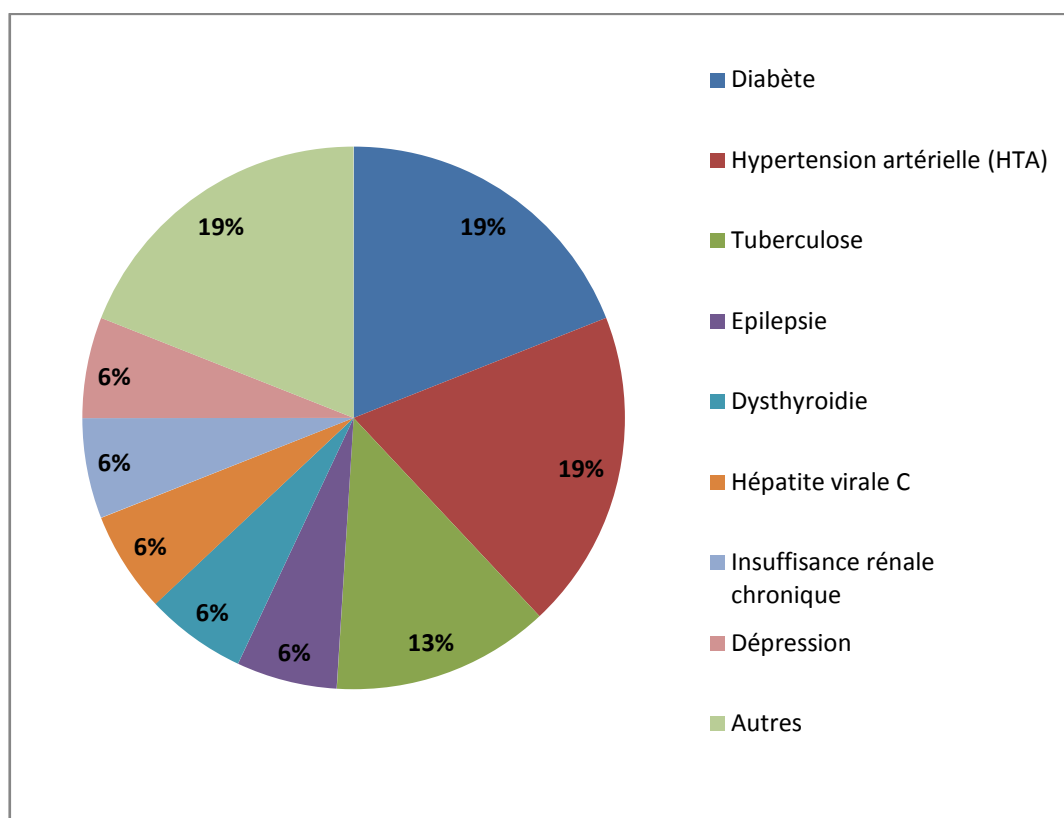


Figure 14: Répartition selon les antécédents médicaux des patients.

4.2 Antécédents familiaux

Un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 5 patients soit 16% des cas, dont 2 chez un parent du 1er degré.

Par ailleurs, nous avons noté 1 cas du cancer de l'ovaire soit 3%.

Aucun antécédent familial du cancer de l'endomètre ni du col n'a été mis en évidence.

5. Antécédents d'irradiation

Aucun patient de notre série n'a eu d'antécédents d'irradiation.

6. Prise d'un traitement hormonal substitutif

Aucune de nos patientes n'a signalé la prise d'un traitement hormonal substitutif.

7. Contraception

Hormis le patient de sexe masculin, la prise d'un contraceptif a été précisée chez 14 patientes soit un pourcentage de 45%, elle comprend exclusivement des oestroprogestatifs par voie orale. La durée moyenne de la prise était de 11,87 ans, avec des extrêmes allant de 1 à 20 ans.

Quatre patientes soit un pourcentage de 13% affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen contraceptif.

A noter que chez 13 patientes, soit 42%, la prise d'un moyen contraceptif n'a pas été précisée.

8. Parité

Excepté le patient de sexe masculin, la parité a été précisée chez toutes les patientes de notre série.

Le tableau suivant récapitule les données recueillies.

Tableau IV: La parité chez les patientes.

	Nombre	pourcentage
Nullipare	4	13%
Paucipare	14	45%
Multipare	9	29%
Grande multipare	4	13%
Total	31	100%

9. Allaitement

La notion d'allaitement n'a été précisée que chez 9 femmes (29%), 5 parmi elles soit 56% affirment avoir déjà allaité. Cependant chez 44% des femmes (n=4) nous n'avons pas retrouvé de notion d'allaitement.

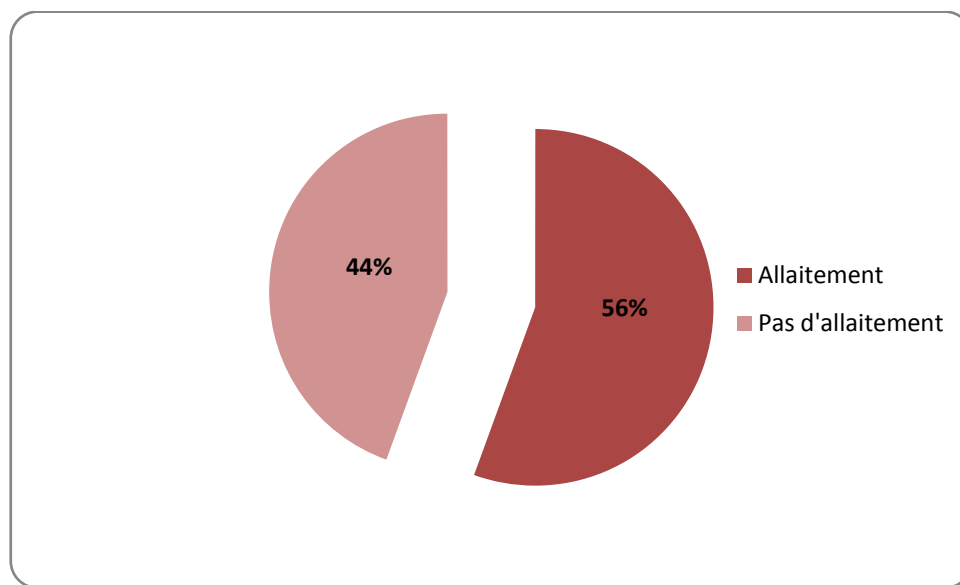


Figure 15:L'allaitement chez les patientes.

II. Données diagnostiques

1. Circonstances du diagnostic

L'autopalpation d'un nodule mammaire est la principale symptomatologie révélatrice, elle a été retrouvée chez 29 patients soit (91%), suivie par l'inflammation du sein qui a été notée chez 6 patients soit (19%). Les mastodynies ont été rapportées par 6 patients (16%).

Trois patients ont signalé une déformation du sein (10%). Les autres symptômes mammaires étaient : les anomalies du mamelon, l'ulcération mammaire et l'apparition d'une adénopathie axillaire homolatérale, avec 6 % pour chaque signe.

Les symptômes révélateurs les moins fréquents dans notre série sont l'œdème du membre supérieur ainsi que qu'une induration du sein, et ont été retrouvés chez 3% pour chacun (Figure n°16).

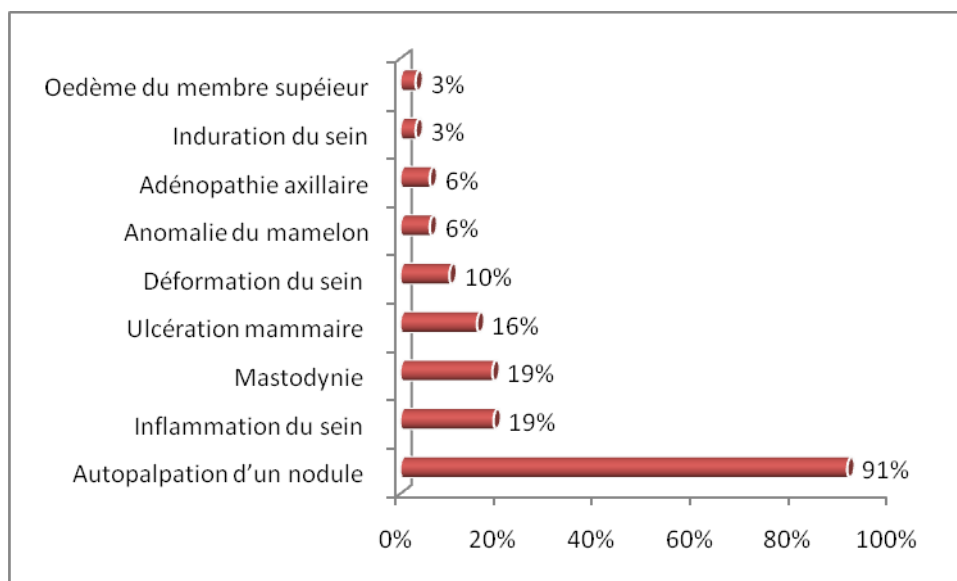


Figure 16: Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

2. Examen clinique

2.1 Topographie de la lésion

Une prédominance du côté gauche a été objectivée chez 16 patients soit un taux de 50%. Une atteinte bilatérale a été observée chez 1 patient (Figure 17).

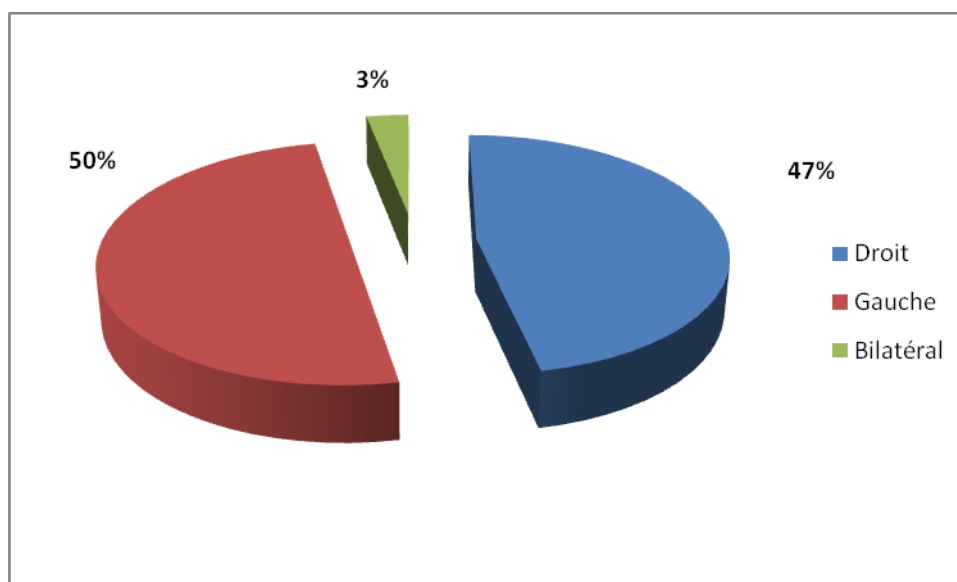


Figure 17: Répartition des lésions selon le côté atteint.

2.2 Localisation du nodule

Le QSE constitue le siège de prédilection du cancer du sein avec un taux de 41%, suivi des tumeurs volumineuses qui occupent tout le sein avec 16% (Figure 18).

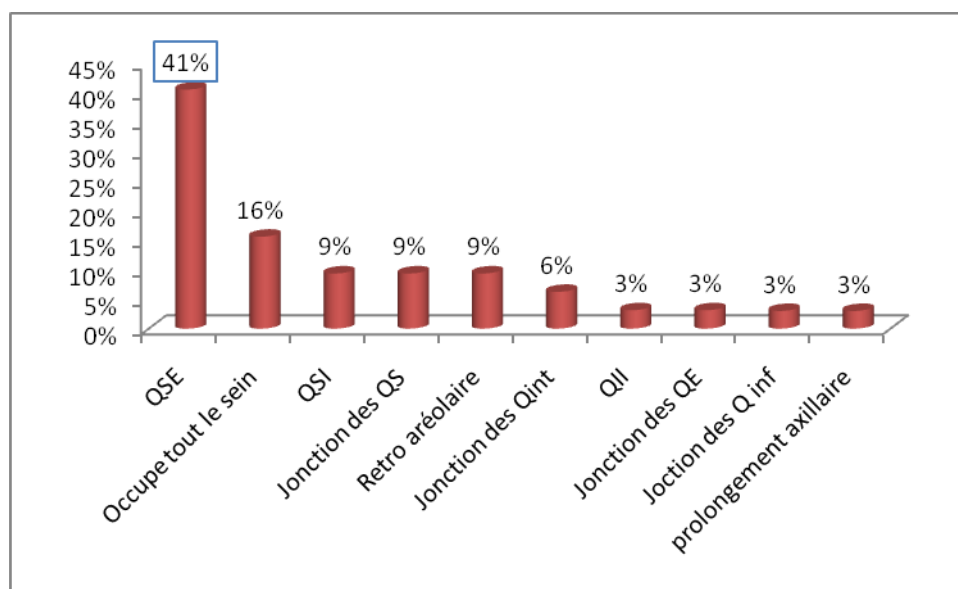


Figure 18: Répartition des patients selon la localisation de la tumeur au niveau du sein.

2.3 Nombre des lésions

Dans notre série le nombre de tumeur a été précisé chez 31 malades soit 97%, la palpation d'une seule tumeur au niveau du sein a été notée chez 28 patients soit (91%), chez 2 malades 2 tumeurs ont été mises en évidence soit (6%). Enfin, la palpation n'a objectivé aucune tumeur chez une patiente (3%). (Tableau V).

Tableau V: Répartition des patients en fonction du nombre de tumeurs palpables.

Nombre de tumeur	Nombre de patients	Pourcentage
0	1	3%
1	28	91%
2	2	6%
Total	31	100%

2.4 Taille tumorale clinique

A l'issue de l'examen clinique, la taille tumorale a été définie pour 91% des patients (n=29), 15 patients avaient un nodule mesurant entre 2 et 5cm, soit un taux de 52% et 3 patients avaient une taille inférieure à 2cm soit 10% des cas.

Enfin, la taille du nodule a dépassé les 5cm chez 11 patients soit un taux de 38%.

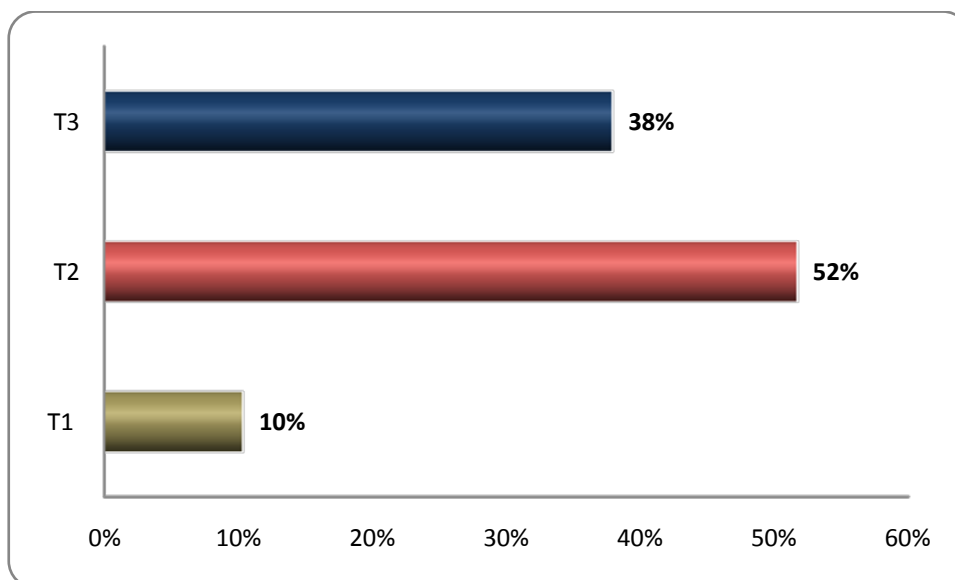


Figure 19: Répartition des patients selon la taille tumorale à l'examen clinique.

2.5 Anomalies du mamelon

i. Rétraction mamelonnaire :

A l'issue de l'examen clinique, la rétraction mamelonnaire a été constatée chez 11 patients soit (37%), tandis que chez 19% des malades soit (63%) on a retrouvé un mamelon d'aspect normal.

ii. Écoulement mamelonnaire :

Aucun patient n'a présenté d'écoulement mamelonnaire.

2.6 Aires ganglionnaires

La palpation des aires ganglionnaires a permis d'objectiver la présence d'adénopathies axillaires chez 12 patients soit 38% des cas, toutes du côté homolatéral. Deux patientes avaient également des adénopathies sus-claviculaires soit 17%.

III. Caractéristiques anatomo-pathologiques

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'une biopsie avec étude anatomopathologique.

1. Type histologique

L'étude histologique a mis en évidence la prédominance du carcinome de type non spécifique dans 85% des cas (n=27). Dans 9% des cas, les patients présentaient un carcinome lobulaire infiltrant (n=3), tandis que 6% comporte les autres types histologiques. Un carcinome de type non spécifique avec une composante lobulaire (3%) a été noté.

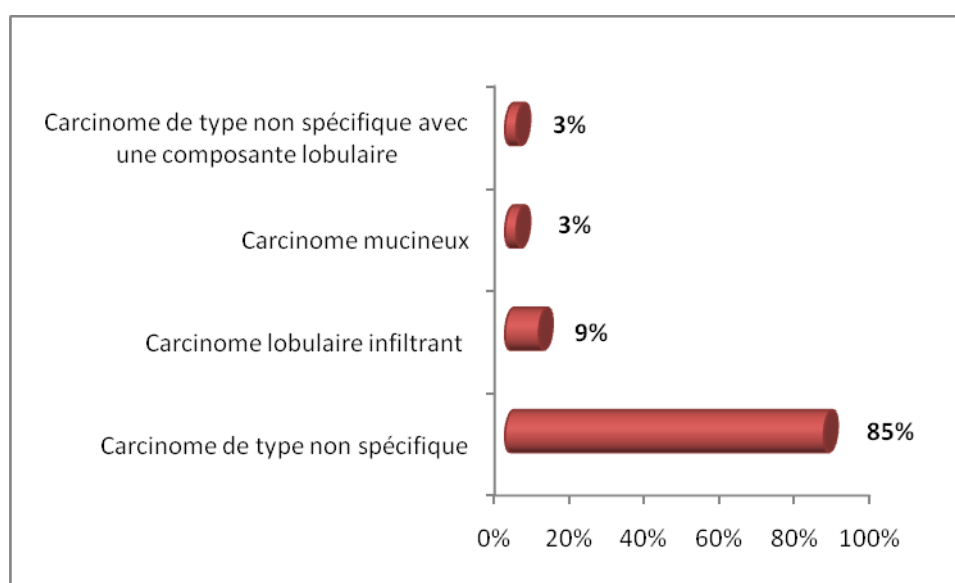


Figure 20: Répartition selon le type histologique.

2. La taille tumorale histologique

La taille tumorale histologique a été précisée chez les patients ayant été opérés. Les détails sont rapportés dans le tableau ci-dessous. Six patients de notre étude, soit (19%) n'ont pas été opérés.

Tableau VI: Répartition des patients en fonction de la taille tumorale histologique.

Taille tumorale histologique	Effectif	Pourcentage
pT1	7	27%
pT2	14	54%
pT3	2	8%
pT4	3	11%
Total	26	100%

3. Grade histopronostique SBR

L'étude anatomopathologique a rapporté le grade histopronostique (SBR) chez 100% des malades. Une prédominance du grade II de SBR présente chez 69% des cas (n=22) a été objectivée. Par ailleurs, aucun des patients ne présentait un grade SBR I.

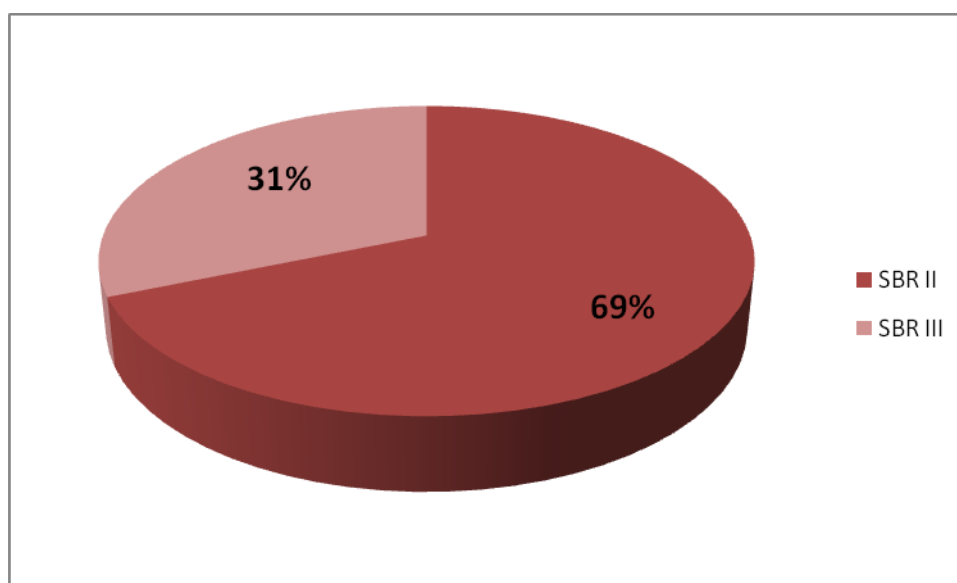


Figure 21: Distribution des patients selon le grade SBR.

4. Emboles vasculaires

Dans notre série, les emboles vasculaires péri tumoraux étaient présents dans 65% des cas. La présence ou absence des emboles n'a pas été mentionnée chez une patiente.

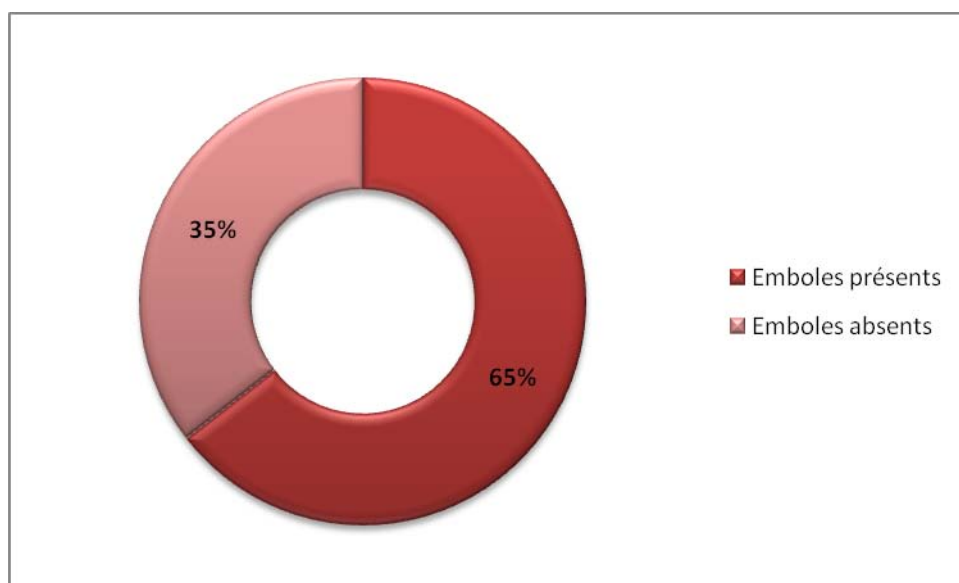


Figure 22: Répartition des cas selon la présence ou non d'embolies vasculaires.

5. Engainements péri nerveux (EPN)

Le statut des engainements péri nerveux a été mentionné chez 44% des malades (n=14).

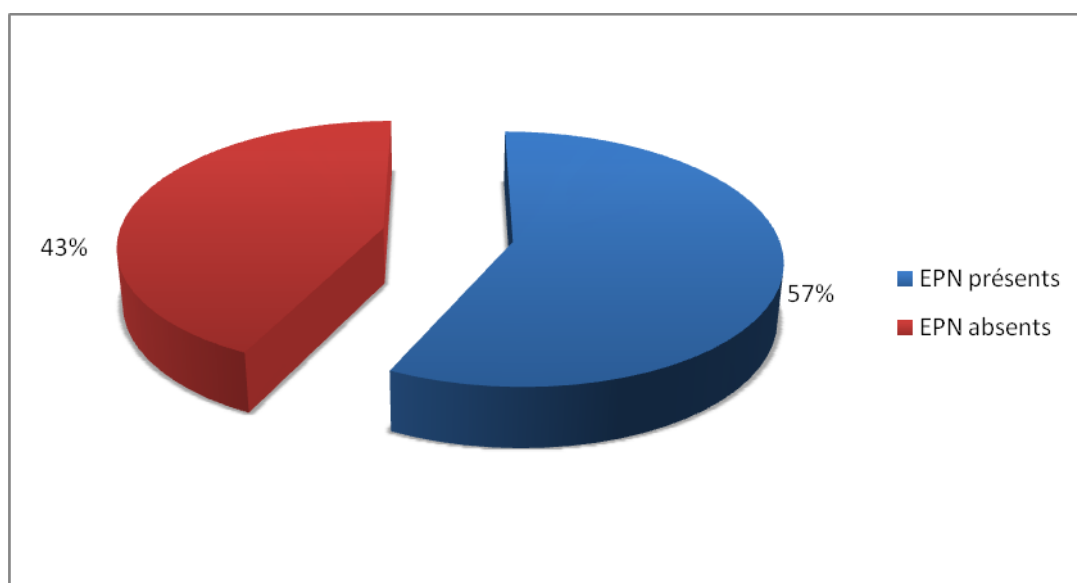


Figure 23: Distribution des cas selon la présence ou non d'engainements péri nerveux.

6. Carcinome in situ associé (CIS)

Parmi les tumeurs pour lesquelles la présence d'un contingent in situ a été mentionnée (n=27), nous avons rapporté dans le tableau ci-dessous, le pourcentage du contingent in-situ associé.

Tableau VII: Répartition des patients en fonction du pourcentage du carcinome in situ associé.

Pourcentage du CIS associé (%)	Effectif	Pourcentage des patients
0	5	19%
1	2	7%
5	6	22%
10	5	19%
20	3	10%
25	1	4%
30	1	4%
40	4	15%
Total	27	100%

7. La maladie de Paget

La maladie de Paget ne fut exprimée chez aucun patient.

8. Le pourcentage de la surface occupée par les lymphocytes sur la surface totale du stroma (TIL)

Le pourcentage des TIL a été déterminé pour 59% des patients (n=19). Il variait entre un minimum de 5% et un maximum de 50%.

Tableau VIII: Distribution des cas selon le pourcentage des TIL.

TIL	Pourcentage des patients	Nombre de patients
5%	16%	3
10%	32%	6
15%	16%	3
20%	21%	4
40%	5%	1
50%	10%	2
Total	100%	19

9. Résultats du curage ganglionnaire axillaire

Le curage ganglionnaire a été fait chez 26 patients soit 100% des patients opérés.

10. Envahissement ganglionnaire histologique

Chez les patients ayant subi un curage ganglionnaire, 14 d'entre eux ont présenté un envahissement ganglionnaire soit un taux de 56% versus 11 patients qui avaient un curage ganglionnaire négatif ce qui correspond à 44% des cas (Tableau IX).

Tableau IX: Répartition selon l'envahissement ganglionnaire.

Envahissement ganglionnaire	Fréquence	Pourcentage
N+	14	56%
N0	11	44%
Total	31	100%

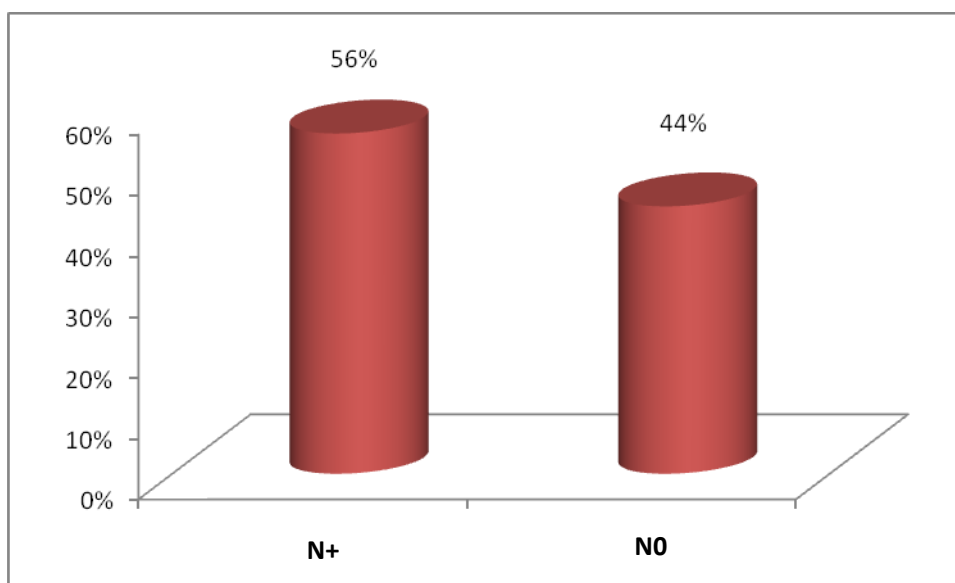


Figure 24: Distribution des cas selon l'envahissement ganglionnaire.

11. Effraction capsulaire (EC)

L'effraction capsulaire a été mentionnée dans le compte rendu chez 28% des patients (n=9). Elle a été positive chez 7 parmi eux soit 78% (Figure 25).

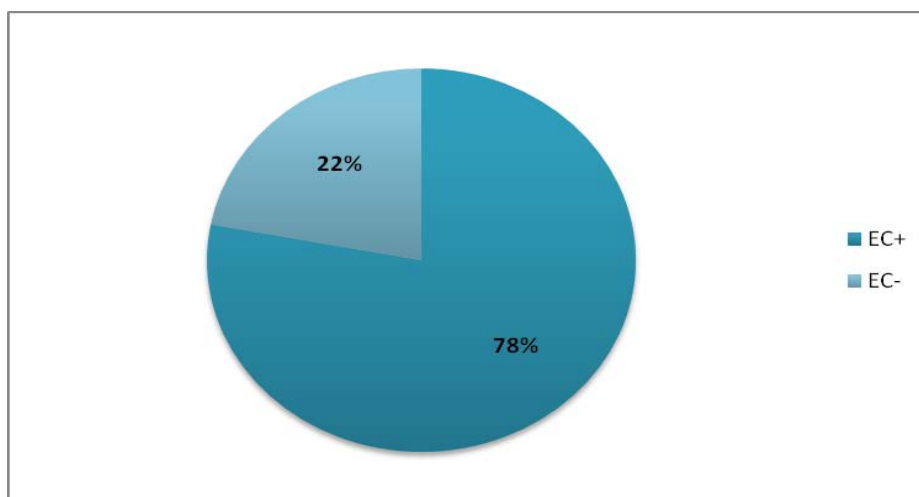


Figure 25: Distribution des cas selon l'effraction capsulaire.

12. Extension au tissu péri ganglionnaire

L'extension au tissu péri ganglionnaire a été mise en évidence chez 2 patients.

13. Envahissement cutané

L'envahissement cutané par la tumeur a été précisé chez 7 patients soit 22%, mais ne s'est révélé positif que chez 2 d'entre eux (29%) (Figure 26).

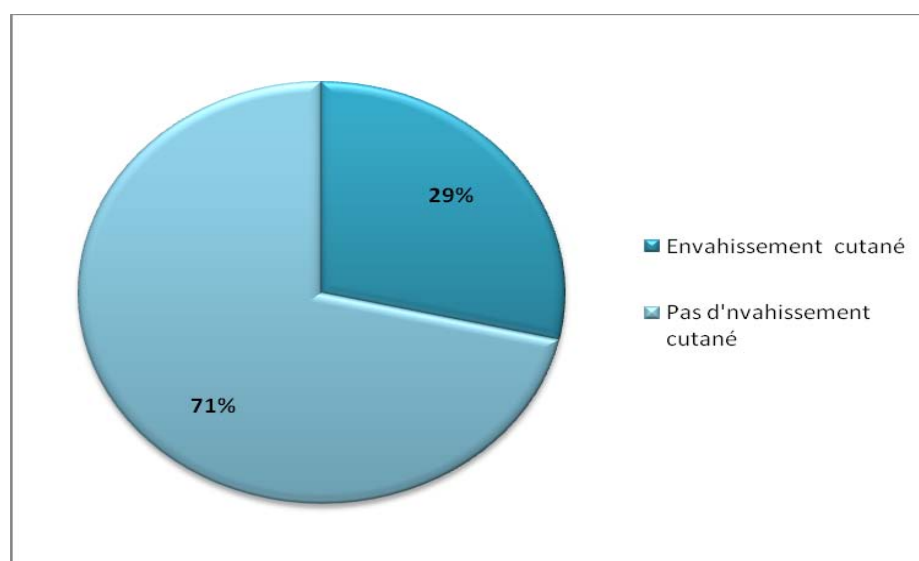


Figure 26: Répartition des patients selon la présence d'envahissement cutané.

14. Envahissement pariétal

L'envahissement pariétal a été mis en évidence chez 2 patients (8%) parmi les 25 patients chez qui cette donnée a été mentionnée.

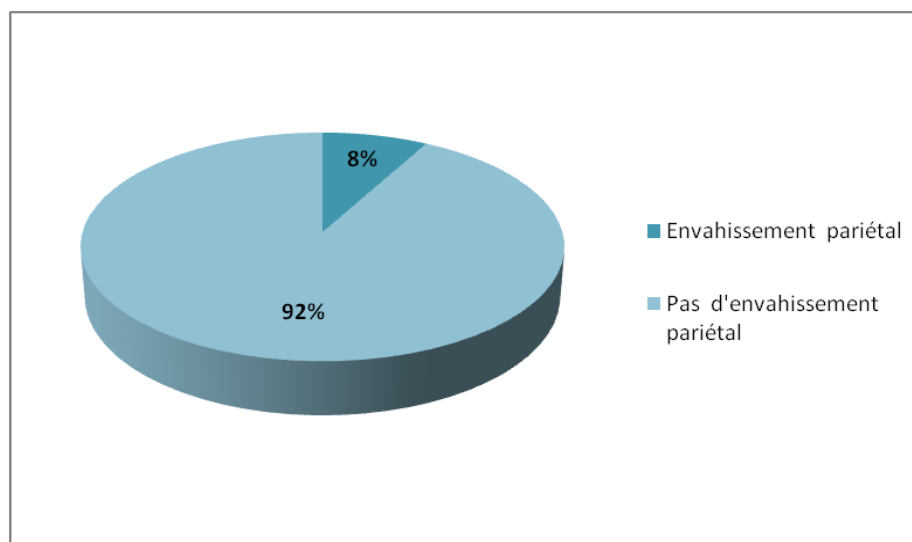


Figure 27: Distribution des patients en fonction de l'atteinte pariétale.

15. Statut des récepteurs hormonaux

15.1 Récepteurs à œstrogènes

Les récepteurs à œstrogènes (RE) ont été recherchés chez 97% des patients, et étaient exprimés dans 84 % des cas.

Le pourcentage des cellules tumorales marquées à l'immunohistochimie par rapport aux cellules tumorales totales est compris entre un minimum de 2% et un maximum de 100%. (Figure 28).

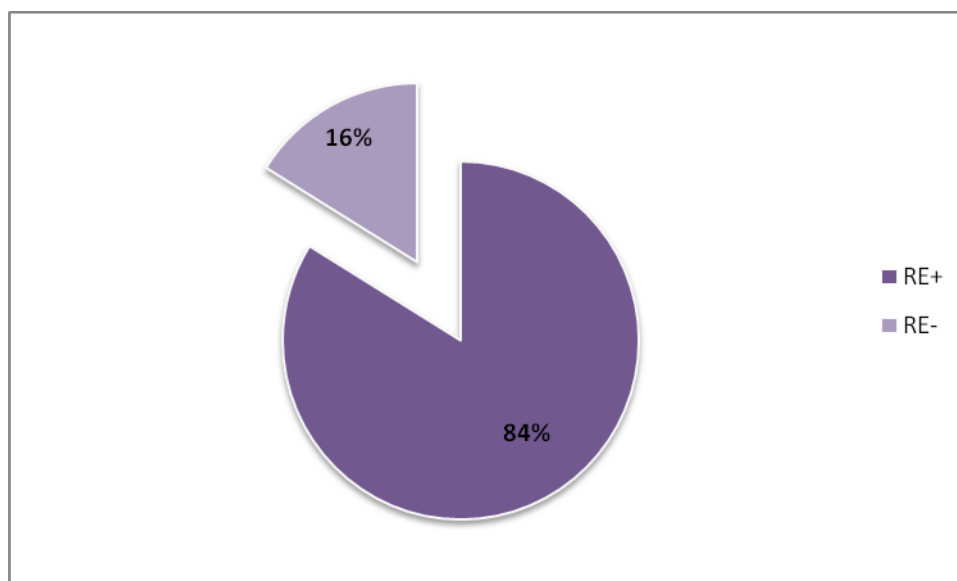


Figure 28: Répartition des patients en fonction de l'expression des récepteurs à œstrogènes.

15.2 Récepteurs à progestérone

Hormis un seul patient soit 3% chez qui les récepteurs à progestérone (RP) n'ont pas été mentionnés, ils étaient exprimés dans 71% des tumeurs et variaient entre un pourcentage minimal de 5 et maximal de 95.

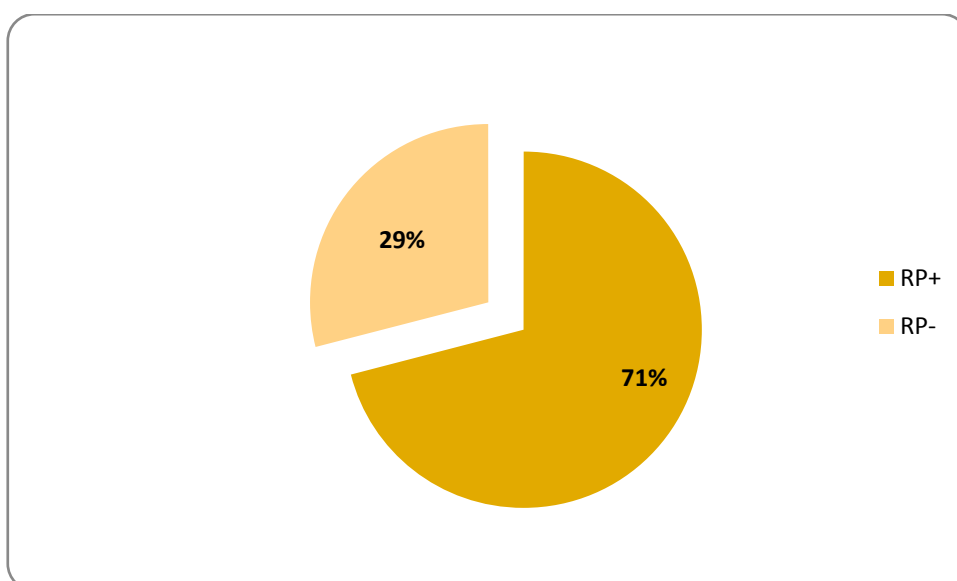


Figure 29: Distribution des patients en fonction de l'expression des récepteurs à progestérone.

16. Statut de l'oncogène HER2

Le score HER a été recherché chez 97% des patients. Dans la majorité des tumeurs soit 42% (n=13) le marquage des cellules tumorales par IHC a mis en évidence un HER2 à 0, suivi d'un HER2 à 1+ chez 29%, tandis que le nombre de tumeur dont la mise en évidence s'avérait d'emblée franchement positive HER2 à 3+ est de 13%.

Lorsque le score HER2 était à 2+, un test supplémentaire par méthode d'hybridation in situ par fluorescence (FISH) s'est avéré nécessaire pour démontrer la surexpression ou pas. Les données sont rapportées dans la figure suivante.

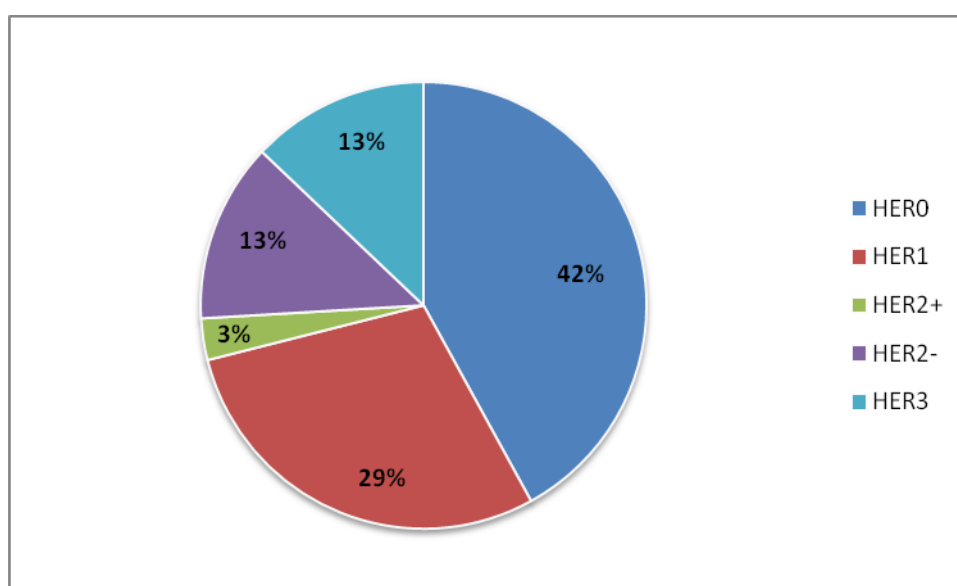


Figure 30: HER0+ / HER1+ / HER2non amplifié/ HER2amplifié/ HER3+.

Au total dans notre étude 16% des patients (n=5) surexpriment l'oncogène HER2, tandis que sa recherche était négative chez 84% des malades (n=26). (Figure 31)

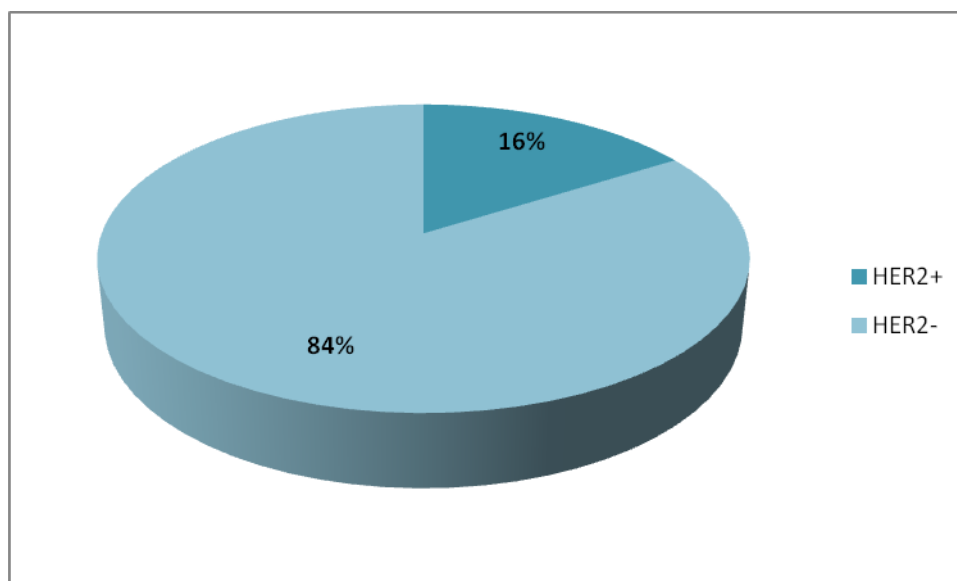


Figure 31 : Distribution des tumeurs selon le statut HER2.

17. Index de prolifération Ki67

L'index de prolifération ki67 a été recherché chez 30 patients soit 94%.

Tableau X: Répartition des patientes selon la valeur de l'antigène Ki67.

Ki67	Fréquence	Pourcentage
<15%	5	17%
≥15%	25	83%
Total	30	100%

18. Classification moléculaire

La corrélation immunohistochimique de la classification moléculaire a été établie chez 94% des patients (n=30) prenant en compte les récepteurs hormonaux, le statut HER2 et l'index de prolifération Ki67. Ainsi, le sous type Luminal B était le plus fréquent avec un taux de 77% (n=23), suivi du cancer triple négatif avec 13% (n=4) alors que le Luminal A était de 7% (n=2), puis vient en dernier lieu le cancer du sein enrichi en HER2 avec 3% (n=1) (Figure 32).

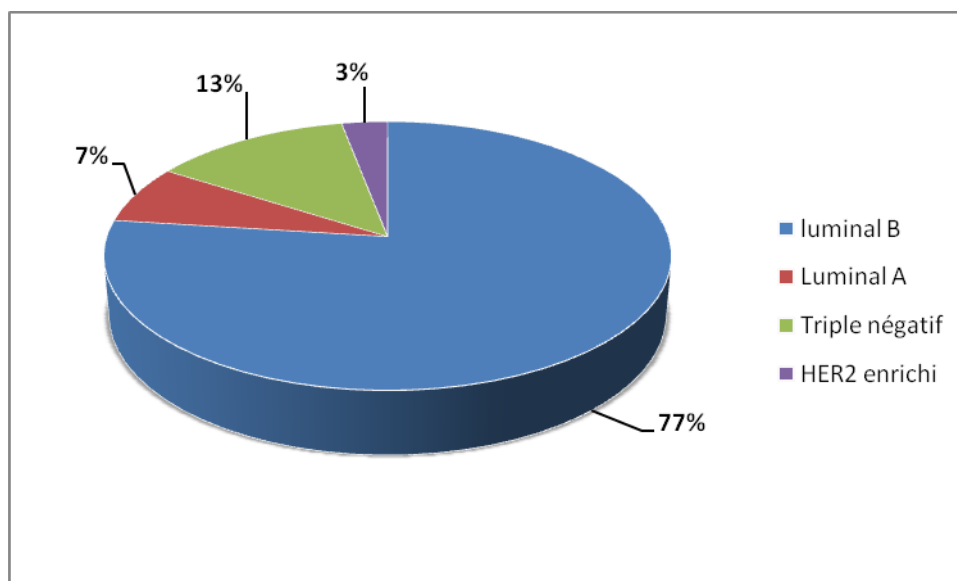


Figure 32 : Distribution des patients en fonction de la classification moléculaire.

IV. Classification TNM

A la lumière de l'examen clinique et du bilan d'extension nous avons pu établir la classification TNM figurant sur le tableau suivant :

Tableau XI: Répartition selon la classification TNM.

		Nombre	Pourcentage (%)
Taille tumorale	T1	2	6
	T2	14	44
	T3	2	6
	T4	14	44
Envahissement ganglionnaire	N0	18	56
	N1	12	36
	N2	0	0
	N3	2	6
Métastases	M0	24	75
	M1	6	19
	MX	2	6

V. Traitement :

1. Chirurgie :

Dans notre série 81% des patients (n=26) ont bénéficié d'une chirurgie.

Une mastectomie a été faite chez 18 patients (69%), tandis qu'un traitement conservateur par tumorectomie a été réalisé chez (27%). Une patiente a bénéficié d'une tumorectomie associée à une réduction et plastie bilatérale.

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez tous les patients opérés.

2. Radiothérapie :

Dans notre série, la radiothérapie a été réalisée chez 72% des patients, dans 91% des cas était à visée adjuvante.

Une radiothérapie palliative des localisations métastatiques a été faite chez 9% des malades (n=2).

3. Chimiothérapie :

Sur l'ensemble des patients, 87% ont reçu la chimiothérapie (n=28).

Chez la majorité soit 54% elle a été à visée adjuvante, et néoadjuvante chez 32% des patients. Cependant, 3 malades ont reçu une chimiothérapie palliative (11%) pour des tumeurs d'emblée métastatiques.

Enfin un seul patient (4%) a bénéficié d'une chimiothérapie à deux reprises (néoadjuvante + palliative).

Nos patients ont bénéficié de protocoles distincts de chimiothérapie majoritairement à base d'anthracyclines, de taxanes ou des deux. Le nombre de séances variaient entre 1 et 19, dont la plupart ont reçu 6 séances.

4. Hormonothérapie:

Une hormonothérapie a été prescrite chez 23 patients soit 72% des cas. Elle a consisté à administrer des anti-oestrogènes type tamoxifène chez 16 patients soit 70% de la totalité des malades avec une indication d'hormonothérapie, tandis que des inhibiteurs de l'aromatase chez 22% patients (n=5), à noter que 2 malades ont reçu les 2 traitements ce qui représente 8%.

5. Thérapie ciblée :

Les 5 patients ayant eu une surexpression du gène HER2, ont tous bénéficié d'un traitement à base de trastuzumab soit 100%, tandis que 2 parmi eux (40%) ont reçu en supplément le pertuzumab.

L'indication de cette thérapie était curative chez 3 malades et palliative dans 2 cas.

VI. Evolution

Le suivi de nos patients avait révélé un cas de décès soit 3%. Un malade était déclaré perdu de vue, 19 cas ont évolué de manière favorable soit 59%.

Dans notre étude, 11 cas (34%) avaient une évolution défavorable marquée par la présence d'une ou plusieurs atteintes de façon simultanée :

- Une détérioration sur le plan clinique chez 10 patients soit 91%, caractérisée par l'apparition d'un ictère chez 1 cas, des signes respiratoires chez 4 malades (toux chroniques et dyspnée), métrorragies chroniques chez 3 patientes, des douleurs osseuses chez 7 malades, des signes neurologiques chez 5 patients (crises convulsives, déficit moteur des membres inférieurs, et un syndrome parkinsonien). A noter que certains patients ont présenté plusieurs symptômes simultanément.
- Un mauvais contrôle loco régional chez 8 cas soit 73%, 2 parmi eux (18%) ont présenté des lésions suspectes à l'échographie.
- Une bilatéralisation confirmée par biopsie chez 1 patiente soit 11%.
- Apparition de métastases à distance chez 5 malades (45%) dont 4 patients au niveau du foie, 3 au sein de l'os, 2 pulmonaires, une au niveau cérébral, et une apparue au niveau

cutané. Ces localisations peuvent exister simultanément chez un même patient. (Tableau XII)

Tableau XII: Répartition des malades selon les aspects évolutifs.

Evolution	Effectif	Pourcentage
Bonne	19	59%
Détérioration clinique	10	31%
Mauvais contrôle loco régionales	8	25%
Lésions suspectes loco régionales	2	6%
Bilatéralisation	1	3%
Métastases à distance	5	16%
Décès	1	3%
Perdu de vue	1	3%

VII. Résultats de notre travail avec l'anticorps anti CD326 (EpCam)

1. Présence de l'anticorps anti CD326

Dans notre étude, l'expression de l'anticorps anti CD326 a été notée chez 91% des cas (n=29). (figure33)

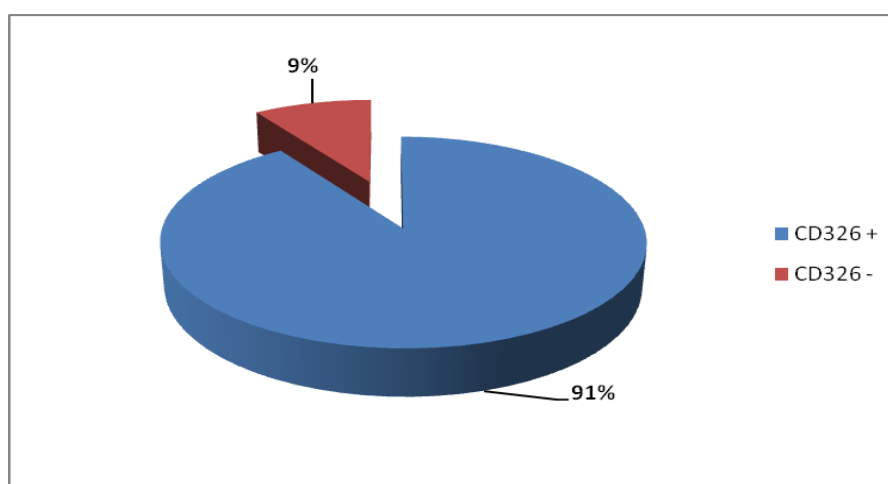


Figure 33 : Répartition selon le statut de l'anticorps anti CD326.

2. Pourcentage du CD326 chez les patients

Le pourcentage du CD326 est le nombre des cellules néoplasiques colorées à l'immunohistochimie par rapport au nombre des cellules tumorales total et varie entre 0 et un maximum de 95%.

3. Intensité du CD326 (EpCam)

Dans notre étude, l'intensité du marquage a été établie en fonction de la puissance de la coloration :

- 0 : pas de coloration
- 1 : faible
- 2 : modérée
- 3 : forte

Nous avons noté que la majorité des patients (47%) présentent une intensité modérée à l'immunohistochimie. (Figure 34)

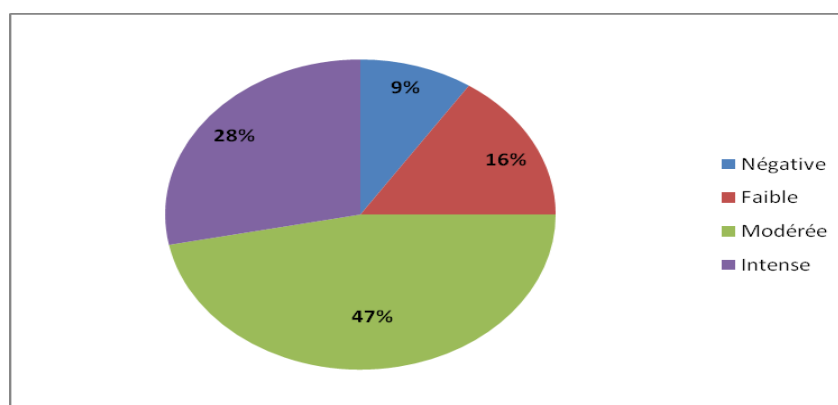


Figure 34 : Répartition des patients en fonction de l'intensité du CD326.

4. Le score d'immunomarquage du CD 326 (EpCam)

Le score d'immunomarquage total calculé comme étant le produit du score du pourcentage :

- 0 : aucun
- 1 : <10 %
- 2 : 10 %-50 %
- 3 : 51 %-80 %
- 4 : >80 %)

Et l'intensité du marquage :

- 0 : pas de coloration
- 1 : faible
- 2 : modérée
- 3 : forte

Le score total variait de 0 à 12, la surexpression du CD326 était définie comme un score total supérieur à 4.

Cette surexpression du CD326 a été retrouvée chez 19 patients soit 59%. (Figure 35)

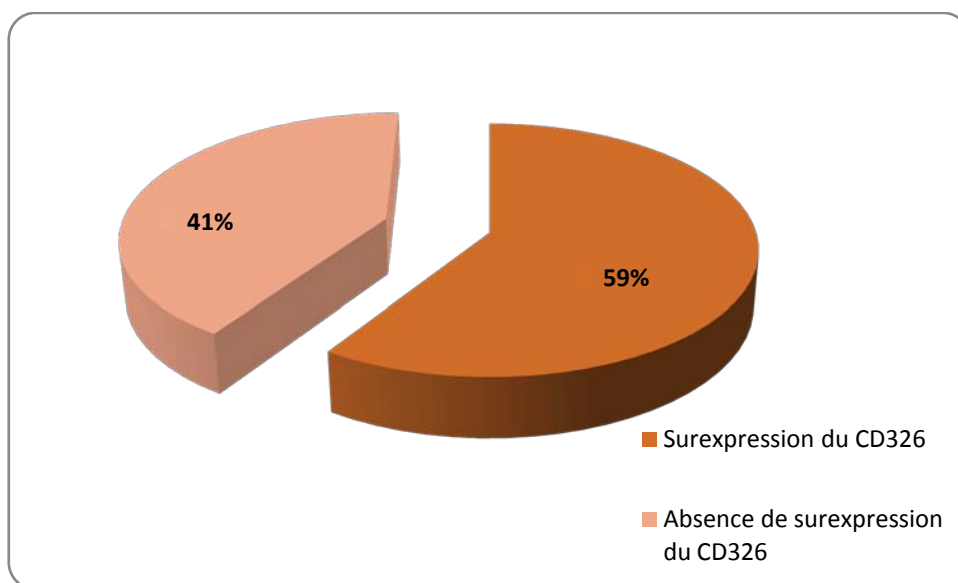



Figure 35 : Distribution des cas selon la surexpression du CD326.

5. L'analyse des résultats l'anticorps anti CD326 en comparaison avec les autres données :

Tableau XIII: Tableau récapitulatif des caractéristiques du marquage des patients

	Intensité	Pourcentage	Circonférence	Répartition	Score d'immunomarquage
1	2	85	complète	diffuse	8
2	1	20	incomplète	diffuse	2
3	3	80	complète	diffuse	12
4	0	0	0	0	0
5	3	75	complète	diffuse	9
6	3	90	complète	diffuse	12
7	2	20	incomplète	focale	4
8	3	95	complète	diffuse	12
9	2	65	incomplète	diffuse	6
10	2	80	incomplète	diffuse	6
11	2	85	incomplète	diffuse	8
12	3	70	complète	diffuse	9
13	2	75	incomplète	diffuse	6
14	2	60	incomplète	diffuse	6
15	0	0	0	0	0
16	2	30	complète	focale	4
17	0	0	0	0	0
18	2	20	incomplète	diffuse	4
19	3	70	incomplète	diffuse	9
20	3	85	complète	diffuse	12
21	1	75	incomplète	diffuse	3
22	2	30	incomplète	diffuse	4
23	2	35	Incomplète	Diffuse	4
24	2	80	incomplète	diffuse	6
25	3	75	incomplète	diffuse	9
26	2	70	complète	diffuse	6
27	2	70	incomplète	diffuse	6
28	3	80	complète	diffuse	9
29	2	75	complète	diffuse	6
30	1	70	complète	diffuse	3
31	1	45	complète	diffuse	2
32	1	65	incomplète	diffuse	3

 : Absence d'expression del'EpCam

 : Un bas niveau d'expression de l'EpCam

 : Une surexpression del'EpCam

6. L'expression du CD326 selon les différents paramètres clinico-biologiques et anatomopathologiques

Tableau XIV: Expression de l'EpCam en fonction des paramètres clinico-biologiques et anatomopathologiques

	Nombre de patients	CD326 positif N (%)	CD326 négatif N (%)	Surexpression du CD326	
				Oui N (%)	Non N (%)
âge					
< 50 ans	14	13 (93%)	1(7%)	8 (57%)	6(43%)
≥ 50 ans	18	16(88%)	2 (12%)	11(61%)	7(39%)
Période d'activité génitale	14	13 (93%)	1 (7%)	9 (64%)	5 (36%)
Ménopause	17	15 (89%)	2 (11%)	10 (59%)	7 (41%)
Antécédents familiaux					
Du cancer du sein	5	4 (80%)	1 (20%)	(60%)	2 (40%)
Du cancer de l'ovaire	1	1 (100%)	0	1 (100%)	0
Type histologique					
Canalaire	26	24 (92%)	2 (8%)	16 (62%)	10 (38%)
Lobulaire	4	3 (75%)	1 (25%)	2 (50%)	2 (50%)
Autres types	2	2 (100%)	0	1 (50%)	1 (50%)
Grade histologique					
I	0	0	0	0	0
II	22	20 (92%)	2 (8%)	11 (50%)	11 (50%)
III	10	9 (90%)	1 (10%)	8 (80%)	2 (20%)
pT					
pT1	5	5 (100%)	0	3 (60%)	2 (40%)
pT2	15	12 (80%)	3 (20%)	8 (53%)	7 (47%)
pT3	2	2 (100%)	0	1 (33%)	1 (67%)
pT4	4	4 (100%)	0	3 (75%)	1 (25%)
pN					
pN0	12	10 (83%)	2 (17%)	9 (75%)	3 (25%)
pN1/2/3	13	12 (92%)	1 (8%)	5 (38%)	8 (62%)
Classification moléculaire					
Luminal B	23	20 (87%)	3 (13%)	13 (57%)	10 (43%)
Luminal A	2	2 (100%)	0	0	2 (100%)
Triple négatif	4	4(100%)	0	4 (100%)	0
HER2 enrichi	1	1 (100%)	0	1 (100%)	0
Récepteur à oestrogène (RE)					
RE+	26	23 (88%)	3 (22%)	14 (54%)	12 (46%)
RE-	5	5 (100%)	0	5 (100%)	0
Récepteur à progestérone (RP)					
RP+	22	20 (91%)	2 (9%)	13 (59%)	9 (41%)
RP-	9	8 (88%)	1 (22%)	6 (67%)	3 (33%)
HER2					
HER2+	5	5 (100%)	0	3 (60%)	2 (40%)
HER2-	26	23 (88%)	3 (22%)	16 (62%)	10 (38%)
Métastases					
Absentes	24	21 (88%)	3 (12%)	14 (58%)	10 (42%)
Présentes	6	6 (100%)	0%	4 (67%)	2 (33%)

7. L'expression du CD326 en fonction de l'évolution des patients

Tableau XV: Expression de l'EpCam en fonction de l'évolution des patients

	Nombre de patients	CD326 positif N (%)	CD326 négatif N (%)	Surexpression du CD326	
				Oui N (%)	Non N (%)
évolution clinique					
Bonne	19	17 (89%)	2 (11%)	11 (58%)	8 (42%)
Mauvaise	10	9 (90%)	1 (10%)	6 (60%)	4 (40%)
Contrôle loco-régional					
Bon	19	17 (89%)	2 (11%)	11 (58%)	8 (42%)
Mauvais	8	7 (87%)	1 (13%)	1 (100%)	0
Bilatéralisation	1	1 (100%)	0	1 (100%)	0
Lésions suspectes loco-régionales	2	1 (50%)	1 (50%)	0	2 (100%)
Autres aspects évolutifs					
Rechutes métastatiques	5	4 (80%)	1 (20%)	3 (60%)	2 (40%)
Décès	1	1 (100%)	0	1 (100%)	0
Perdu de vue	1	1 (100%)	0	1 (100%)	0

DISCUSSION

I. Généralités

Historiquement l'émergence de la notion des cellules souches cancéreuses est d'abord apparue dans les années 90 lorsque Bonnet et al avait mis en évidence l'aptitude à générer une leucémie myéloïde aigue à partir d'une minorité de cellules souches cancéreuses (environ 0,2%) du phénotype (CD34+CD38-) une fois injectée chez des souris immunodéprimées (12) .

Par la suite, de nombreuses études ont prouvé l'existence de cellules souches cancéreuses, également, dans les tumeurs solides notamment le sein grâce à l'étude Al Hajj et al (13) , mais aussi dans d'autre types (prostate, poumon, peau...) .

Le carcinome mammaire a fait preuve d'hétérogénéité selon :

- **un modèle hiérarchique**, où seule une fraction de cellules tumorales peut s'auto renouveler.Elles sont dite cellules souches cancéreuses du sein ou initiatrices du cancer du sein (14), à partir desquelles de nouvelles tumeurs se forment.
- **Ou un modèle stochastique**, qui se caractérise par le potentiel de chaque cellule même étant différenciée de se multiplier inlassablement et par conséquent la constitution de nouvelles tumeurs.(15)

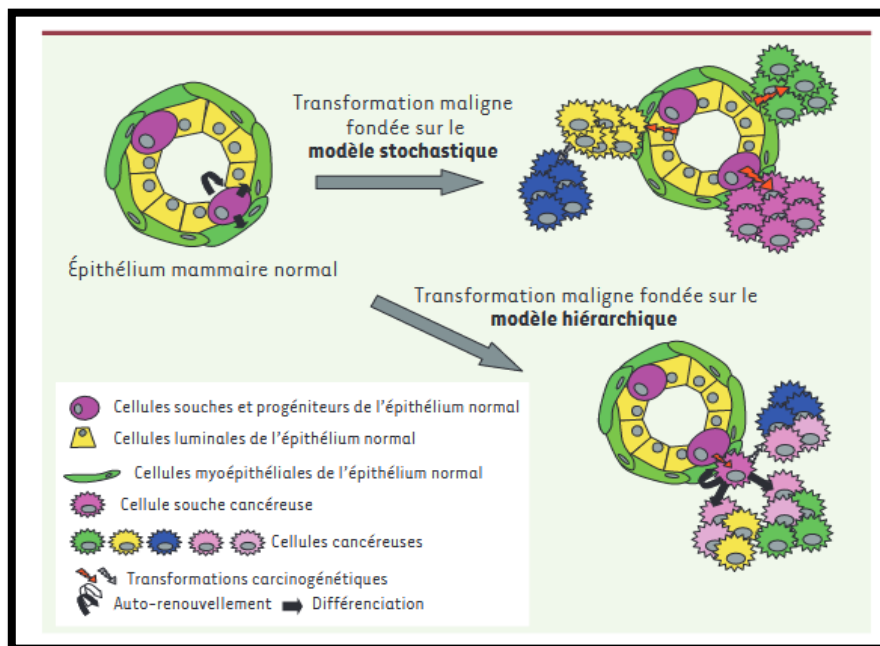


Figure 296 : Le modèle stochastique et le modèle hiérarchique des CSC (2)

1. Définition des cellules souches mammaires normales

Quel que soit le tissu d'origine, les cellules souches adultes sont définies en tant que cellules non spécialisées ayant une capacité quasi indéfinie d'auto-renouvellement et de différenciation multipotente afin de donner naissance à tous les types cellulaires dans un tissu ou un organe.

Dans l'exemple du tissu mammaire, les cellules souches mammaires adultes (MaSC) jouent un rôle clé dans l'expansion de la glande mammaire pendant la puberté, la grossesse et la lactation. Les cellules progénitrices, par contre, sont des cellules qui non seulement ont un pouvoir de différenciation plus limité, mais ne possèdent, aussi, pas la large capacité d'auto-renouvellement des cellules souches(16) .

2. Définition des cellules souches cancéreuses

Les cellules souches cancéreuses (CSC) sont une sous population de cellules tumorales pourvues de propriétés spécifiques, très similaires aux cellules souches mammaires normales. Elles ont la capacité d'auto-renouvellement et de différenciation multidirectionnelle, jouant

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

ainsi un rôle capital dans l'initiation tumorale, la tumorigenèse, les métastases, la résistance à la chimiothérapie et la récurrence tumorale. Elles se distinguent par l'expression des marqueurs de surface cellulaire, tels que CD24⁻/low, CD44⁺ et la molécule d'adhésion cellulaire épithéliale (EpCam), aldehydedehydrogenase 1 (ALDH1), CD133 ainsi que d'autres (17) .

L'origine des cellules souches cancéreuses du sein (CSCS) suscite de nombreuses controverses au sein de la communauté scientifique, différentes théories sont actuellement proposées sur leur origine, dans lesquelles les cellules souches, les cellules progénitrices ou les cellules différenciées peuvent être des sources potentiels pour la formation des CSCS. Toutefois, jusqu'à présent, il n'y a eu aucune preuve concrète permettant de confirmer leur origine (18).

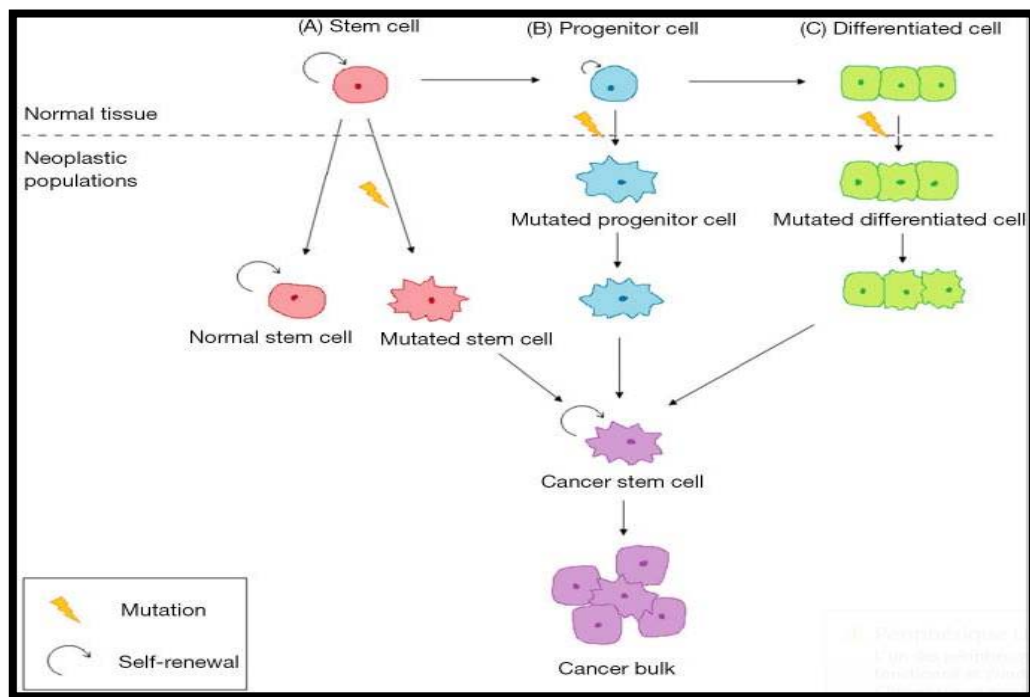


Figure 37 : Les modèles de formation des CSCS (18)

La dédifférenciation des cellules « différenciées » non souches en cellules souches cancéreuses peut paraître, au début, difficilement envisageable. Cette théorie a été, récemment, étayée, et a montré que l'exposition environnementale à la chimiothérapie et à la

radiothérapie entraîne des altérations génétiques et épigénétiques dans ces cellules conduisant à la génération de novo des CSCS (19).

3. Les facteurs qui influencent la formation des cellules souches cancéreuses

Les données récentes de la littérature concernant les facteurs influençant la formation des CSC suggèrent les éléments suivants :

- Dans le cadre de la progression tumorale
- A part l'exposition à certains facteurs environnementaux. Ainsi, les populations cultivées par hypoxie avaient une plus grande proportion de cellules CD44 + CD24 -/low , ainsi qu'un enrichissement de la proportion d'ALDH1+ et d'EpCam dans les lignées cellulaires (5)
- Après un traitement par une thérapie conventionnelle notamment la chimiothérapie (20) (5).

4. Les caractéristiques des CSCS

Les caractéristiques des CSCS sont transposables aux cellules souches normales. Il s'agit de :

- **L'auto-renouvellement illimité** : est une caractéristique dans laquelle une cellule souche produit deux cellules filles avec des propriétés souches (division symétrique) ou une cellule fille avec des propriétés de cellules souches et une autre qui subira une différenciation (division asymétrique) (21)(14)(22)(19) .
- **La plasticité : une particularité fondamentale des CSCS** : La plasticité cellulaire représente une composante cruciale de l'hétérogénéité intra-tumorale. Elle confère aux cellules la possibilité de transiter entre un statut souche et non souche et inversement (23) . De même, elle peut transiter entre les états phénotypiques prolifératifs et quiescents (24) ou permuter de manière réversible entre un état épithélial et mésenchymateux sous le contrôle du microenvironnement tumoral (14)(25)(24).

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

A cet égard la plasticité cellulaire est en mesure d'expliquer la maladie résiduelle minimale dans le cancer du sein (26) et complique davantage son éradication en raison de la fréquence et de la diversité des cellules à cibler, augmentant ainsi la tendance à la dissémination et à la résistance au traitement.

Ces éléments constituent un défi quant aux thérapies efficaces visant la tumeur (25)(14) .

- **Les autres caractéristiques sont plus communes aux cellules cancéreuses :**

- ❖ la capacité d'initiation tumorale,
- ❖ les métastases,
- ❖ la radio et chimiorésistance (27),
- ❖ le pouvoir d'induire une néovascularisation(22)
- ❖ et la résistance à l'apoptose (23).

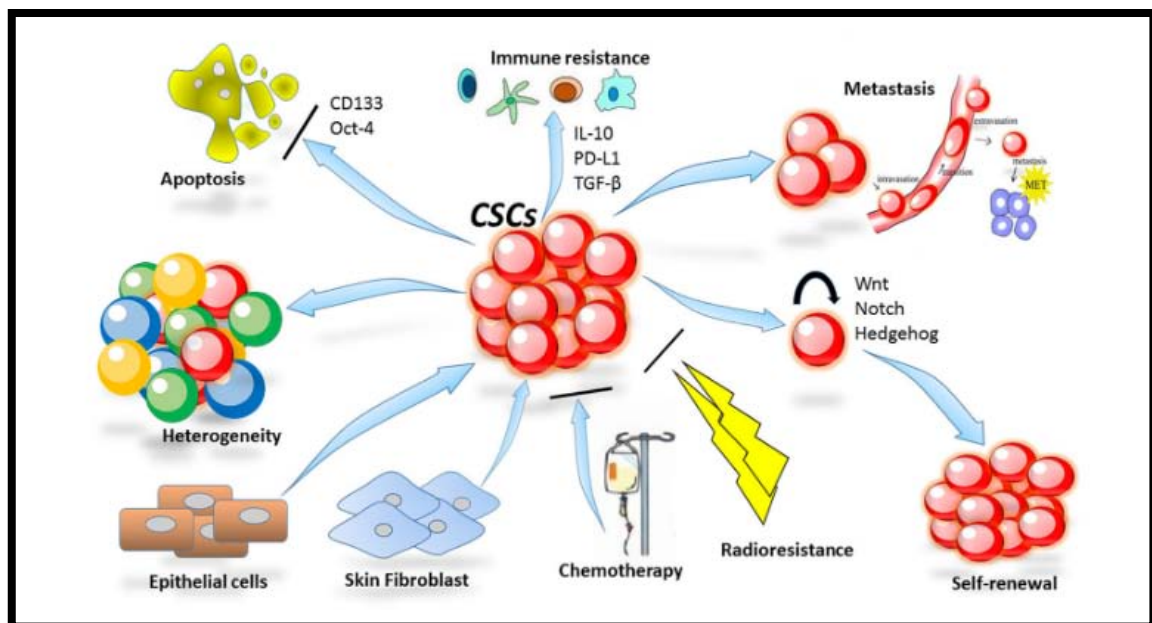


Figure 38 : Une représentation schématique des différentes caractéristiques des CSCS (23)

5. La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM)

La TEM est un processus réversible (soit la transition mésenchymato-épithéliale) au cours duquel les cellules épithéliales encourent des changements du cytosquelette, perdent la polarité cellulaire ainsi que les molécules d'adhésion cellulaire (28). Ce processus est

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

important, principalement, dans le développement embryonnaire mais aussi dans la fibrose, la cicatrisation et le cancer. Les études récentes relient l'activation de la TEM à l'acquisition et le contrôle du caractère souche des cellules cancéreuses(29).

Concernant les tumeurs mammaires, de nombreuses études ont évoqué que l'expression forte de la TEM serait, étroitement, associée à plusieurs mécanismes importants dans la cancérogénèse :

- Association de certains sous types de cancers du sein qui exhibent des propriétés souches (30) voire, même, le processus biologique le plus important qui les induit (28),
- Un lien entre la TEM et la chimio-résistance(31),
- La contribution à l'immunosuppression des lymphocytes T CD8+ et NK qui ont de puissantes fonctions anti tumorales,
- Le développement pour les cellules cancéreuses des mécanismes d'échappement à la surveillance par le système immunitaire, et la genèse d'un micro environnement propice au développement tumoral (30).

6. Les marqueurs des cellules souches cancéreuses du sein

Les CSC sont dissimulées au sein des tumeurs, ce qui entrave leur reconnaissance. Cependant, la présence de certains marqueurs cellulaires, notamment, au niveau membranaire facilite leur identification. Elle donne, aussi, un aperçu sur leurs densité qui est directement corrélée à leur taux d'expression (32) .

L'année 2003 marque la date de la première identification des CSCS en se basant sur l'expression des antigènes de surface. Parmi les principaux marqueurs identifiés décrits sont :

- Les cellules CD44+ et CD24- auraient un fort pouvoir d'invasion, de migration et de prolifération (33)(34)(35)(19)(36)(37),
- ALDH1, CD133, et EpCam sont également corrélés à la présence des CSCS (33)(38)(35)(19)(39).

Marker	Stem cell marker	Biomarker diagnostic	Biomarker therapeutic	Biomarker prognostic
Surface markers, CD				
CD24	(137)			
CD29 (β1 integrin)	(137, 138)			
CD44 (and its variants)	(139–149)	(150–154)	(76, 150, 152, 154–166)	(166–171) (172, 173)**
CD49f	(174–176) (177)*		(178)	(175, 178, 179)
CD61	(137, 180)			
CD70				(181)
CD90	(182)			
CD133	(183) (184)*	(185–187)	(188–190) (184)*	(191–193) (184)*
Surface markers, not CD				
CXCR4	(194)			
EpCAM		(186)	(186)	
LGR5	(195)			(195)
ProC-R	(196)			
Intracellular markers				
ALDH	(147, 148, 197, 198) (199, 200)*		(198, 201, 202) (199)*	(171, 192, 197, 203–208) (200)* (209, 210)**
BMI-1			(143, 211–218) (219)*	
Nanog			(142)	(220, 221)
Notch	(222–224)	(222, 225)	(187, 212, 222, 224, 226–230)	(222, 226, 231–234) (235)*
Oct-3/4		(142)		(220, 221)
Sox2		(142)		
Signaling pathways				
Wnt/β-Catenin	(195, 236, 237)	(236)	(237)	

The table lists examples of cancer stem cell markers and indicates those which have been tested as biomarkers within a therapeutic (metastasis, tumor stage, size), diagnostic, or prognostic (survival, resistance etc.) approach. Stars indicate reviews () and contradictory results (**).*

Figure 39 : Exemples de marqueurs des CSCS et leur utilisation en tant que biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques (38)

7. Les conséquences thérapeutiques de la présence des CSCS

7.1 Une résistance à la chimiothérapie

Zheng et al., affirment que les CSCS induisent une résistance à plusieurs agents de chimiothérapie dans le cancer du sein (40), tel que le paclitaxel(41) , les anthracyclines(42), les sels de platine et la capécitabine(43)(44).

7.2 Une résistance à l'hormonothérapie et à la thérapie ciblée

Les études récentes affirment l'implication des CSCS dans la résistance au tamoxifène, aux anti-aromatases ainsi que le Fulvestrant(43)(44)(45).

Cette résistance n'épargne pas les agents anti HER2 notamment le Trastuzumab et le Lapatinib(43)(44)(46).

7.3 Une résistance à la radiothérapie

Plusieurs études rapportent que dans le cancer du sein, les rayonnements ionisants ne sont efficaces que sur les cellules tumorales différenciées, tandis que les CSCS survivent en raison de leur résistance à la radiothérapie (47)(48)(49). Leurs taux de prolifération augmenteraient, même significativement, après une période post-radiothérapie ce qui peut déclencher une repopulation tumorale accélérée (50).

8. Des stratégies thérapeutiques ciblant les CSCS

A la lumière des éléments sus-décrits, plusieurs voies thérapeutiques ont été élaborées pour traiter les CSCS. Ces stratégies auront pour but de cibler les CSCS en plus cellules cancéreuses différenciées. Les principales stratégies thérapeutiques sont :

- **Le ciblage des marqueurs de surface** en utilisant les anticorps monoclonaux dirigés contre les marqueurs de surface tel que CD44 (35) et l'EpCam, générant une activité anti CSC significative chez des xénogreffes murines (51).
- **Le ciblage des voies de signalisation cellulaire** dont l'activation inappropriée stimule la prolifération, limite la différenciation et empêche l'apoptose jouant un rôle important dans le développement du cancer (51)(52).

- **Le ciblage des mécanismes de réponse cellulaire aux dommages de l'ADN:** L'ADN chromosomique est fréquemment affecté par des événements génotoxiques, soit par des agents endogènes ou exogènes, de ce fait la réparation cellulaire à ces dommages est essentielle afin de maintenir l'intégrité chromosomique, empêchant les cellules d'accumuler des mutations et de mourir. Les CSC possèdent un puissant système de réparation des ces dommages, supérieur à celui des cellules normales, particulièrement après un traitement par radio ou chimio thérapie (35)(53)(54)(55). Par conséquent, cibler et bloquer cette capacité peut améliorer l'efficacité des traitements visant à induire des dommages de l'ADN (53).

II. Généralités sur le marqueur epithelialcelladhesionmoleculeEpCam ou CD326

Le marqueur cluster of differentiation 326 (CD326) a été décrit pour la première fois en 1979 comme un antigène humoral de surface après avoir inoculé des souris avec des cellules cancéreuses colorectales humaines (56).

1. Fonction de l'EpCam

- La fonction principale de l'EpCam est l'adhésion cellulaire ce qui joue, ainsi, un rôle dans l'intégrité de l'épithélium d'où sa dénomination EpCam(57) (EpithelialCelladhesionmolecule). selon Trzpiset al (58) sa fonction ne se limite pas à l'adhésion cellulaire, mais aussi implique la signalisation cellulaire, la différenciation et les métastases.

En effet, en 2004, son rôle a été établi dans la régulation de la prolifération, la migration et l'invasion des cellules cancéreuses (56)(59), ainsi que dans la différenciation des cellules souches embryonnaires pluripotentes, les cellules progénitrices et les cellules souches cancéreuses (60).

2. L'expression de l'EpCam dans les cancers

Le CD326 a été identifié comme un marqueur de cellules souches cancéreuses dans les tumeurs solides, et a montré une corrélation significative avec toutes les caractéristiques des cellules souches cancéreuses, avec la transition épithélio mésenchymateuse et les métastases.

La surexpression d'EpCam est associée à la prolifération et la diminution de l'apoptose des cellules cancéreuses (61) , notamment en hypoxie dans le cancer du sein (62).

Dans la majorité des cancers, la surexpression d'EpCam est fortement corrélée à un mauvais pronostic et un taux de survie très limité. Le niveau d'expression de l'EpCam est significativement associé aux récurrences de plusieurs tumeurs dont les tumeurs coliques et hépatiques, et une diminution du taux de survie globale des carcinomes biliaires (63).

3. L'expression de l'EpCam dans le cancer du sein

Afin de mieux assimiler le rôle de l'EpCam, Osta et al (64) ont mené une étude où ils ont quantifié son niveau d'expression dans le tissu mammaire normal, les cancers du sein primitifs et métastatiques. Les résultats ont montré que l'EpCam est surexprimé 100 à 1000 fois plus dans les cancers mammaires. En plus, l'extinction du gène à l'origine de la production de l'EpCam entraîne une réduction de 35 à 80% du taux de prolifération dans quatre lignées différentes des cellules cancéreuses du sein.

Dans notre étude le marqueur épithélial d'adhésion cellulaire est présent dans 91% des cancers, ceci est corroboré par Wu et al (65) qui confirment sa présence dans plus de 90% des tumeurs mammaires . Selon les résultats de Cimino et al (66) 82% des cancers du sein expriment l'EpCam. Il serait, de plus, largement plus exprimé dans les métastases que dans les cancers primitifs.

Dans notre série la surexpression de l'EpCam a été notée dans 59% des cas. Selon Brugnoli et al (67) 70% des tumeurs mammaires malignes surexpriment l'EpCam, évoquant que sa surexpression est fortement corrélée à un risque plus élevé de récurrences, et également associée à un comportement plus agressif (68).

III. L'expression de l'EpCam en fonction des paramètres clinico-biologique et histopathologiques

1. L'âge

Plusieurs études ont été menées sur la corrélation entre l'expression de l'EpCam et les CSCS dont Gastl et al (69), Sundaram et al (70), Abd El-Maqsoud et al (71) et Spizzo et al (72), sans démontrer de corrélation statistiquement significative. Dans notre étude nous avons noté une surexpression plus élevée chez la tranche d'âge ≥ 50 ans.

Tableau XVI: la surexpression de l'EpCam en fonction de l'âge.

<u>Etudes</u>	Surexpression de l'EpCam		Pas de surexpression de l'EpCam	
	<50 ans	≥ 50 ans	<50 ans	≥ 50 ans
Gastl et al (69)	35%	36%	65%	64%
Sundaram et al (70)	88%	85%	12%	15%
Abd El-Maqsoud et al (71)	73.7%	70%	26.3%	29.5%
Spizzo et al (72)	43%	39%	57%	61%
Notre série	57%	61%	43%	39%

2. La période d'activité génitale (PAG)

Dans nos résultats et ceux de Abd El-Maqsoud et al (71) les patientes toujours en période d'activité génitale présentaient le taux le plus élevé de surexpression d'EpCam. Tandis que dans l'étude de Wu et al (73), les patientes ménopausées exprimaient davantage le marqueur cellulaire EpCam.

Tableau XVII: la surexpression de l'EpCam selon l'activité génitale.

Etudes	Surexpression de l'EpCam		Pas de surexpression de l'EpCam	
	PAG	ménopause	PAG	ménopause
Abd El-Maqsoud et al (71)	76.1%	68.8	23.9	31.3
Notre série	64%	59%	36%	41%

3. Le type histologique

Dans notre série, les carcinomes canauxaux invasifs présentaient le taux de surexpression d'EpCam le plus élevé comparé aux autres types histologiques. Ce qui corrobore les résultats de Abd El-Maqsoud et al (71), Gastl et al (74), Spizzo et al (75) et Ambrogi et al (76). D'autres études ont été menées dans ce sens (77)(78) confirmant la prépondérance de l'EpCam dans le type histologique canalaire invasif (81%) contre (45%) dans la carcinome lobulaire.

Tableau XVIII: Comparaison entre la surexpression de l'EpCam et les différents types histologiques.

Etudes	Surexpression de l'EpCam			Pas de surexpression de l'EpCam		
	Canalaire	Lobulaire	Autres types	Canalaire	Lobulaire	Autres types
Gastl et al (74)	42%	20%	24%	58%	80%	76%
Spizzo et al (75)	46%	15%	44%	54%	85%	56%
Abd El-Maqsoud et al (71)	75.7%	41.7%	71.4%	24.3%	58.3%	28.6%
Ambrogi et al (76)	84.3%	6.1%	9.6%	73.1%	17.7%	9.2%
Spizzo et al (10)	44%	18%	49%	55%	82%	51%
Notre série	62%	50%	50%	38%	50%	50%

4. Le grade histologique

Le grade histologique est un déterminant important dans le pronostic du cancer du sein. Il représente un élément essentiel dans le processus de sélection du traitement le plus approprié pour les patients. Le grade histologique est évalué par les pathologistes du sein selon la modification Nottingham du système de classement Scarff-Bloom-Richardson (SBR) (79).

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

Dans notre série, le grade II et III présentaient respectivement une expression de 92% et 90%, ce qui rejoint les résultats de Gao et al (80) et Agboola et al (81) qui ont établi une association statistiquement significative entre l'expression de l'EpCam et le grade de la tumeur.

Spizzo et al (72) ont démontré une association significative entre la surexpression de l'EpCam et un grade histologique péjoratif.

Tableau XIX: Tableau comparatif du statut EpCam selon les grades histologiques de notre série avec la littérature

Etudes	EpCam positif			EpCam négatif		
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade I	Grade II	Grade III
Gao et al (80)	40.0%	74.4%	100%	60%	25.6%	0
Khadri et al (82)	14.3%	8.3%	54%	85%	91.7%	46%
Agboola et al (81)	63.2%	65.3	80%	36.8%	34.7%	20%
Notre étude	–	92%	90%	–	8%	10%

5. La taille tumorale histologique

Dans notre série le niveau de surexpression de l'EpCam est amplement plus élevé dans les tumeurs diagnostiquées avec une taille plus considérable. Ces mêmes résultats ont été retrouvés par SPIZZO et al (83) et Abd El-Maqsoud et al (71).

Des études menées par Agboola et al (84), Soysal et al (85) confirment l'association significative entre l'expression d'EpCam et une taille tumorale plus large.

Tableau XX: la taille tumorale en fonction de la surexpression de l'EpCam.

Etudes	Surexpression de l'EpCam				Pas de surexpression de l'EpCam			
	pT1	pT2	pT3	pT4	pT1	pT2	pT3	pT4
Ambrogi et al (76)	61.7%	33.9%	4.4%	-	65%	33.9%	1.5%	-
Spizzo et al (10)	30%	47%	50%	-	70%	53%	50%	-
Abd El-Maqsoud et al (71)	57.1%	65.8%	84.8%	-	42.9%	34.2%	15.2%	-
SPIZZO et al (83)	31%	39%	67%	-	69%	61%	33%	-
Notre série	60%	53%	33%	75%	40%	47%	67%	25%

6. L'envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire représente l'un des facteurs de prédiction les plus importants de la récurrence et la survie globale chez les patients atteints du cancer du sein (86).

Les résultats sont controversés à propos de l'association entre l'expression de l'EpCam et l'envahissement ganglionnaire. Ainsi, Khadri et al (82) ont démontré une association négative entre les deux paramètres : (les métastases ganglionnaires sont inversement liées à l'expression de l'EpCam) . Alors que, SPIZZO et al (72) ont rapporté une corrélation entre l'envahissement ganglionnaire et l'expression d'EpCam.

Dans notre étude, la surexpression de l'EpCam n'était pas liée à une augmentation du risque d'envahissement ganglionnaire.

Tableau XXI: l'envahissement ganglionnaire en fonction de la surexpression de l'EpCam.

Etudes	Surexpression de l'EpCam		Pas de surexpression de l'EpCam	
	pN0	pN+	pN0	pN+
Ambrogi et al (76)	51.3%	48.7%	56.8%	43.2%
SPIZZO et al (83)	30%	41%	70%	59%
Spizzo et al (10)	39%	45%	62%	55%
Notre série	75%	38%	25%	62%

7. Classification moléculaire

Dans notre série le cancer du sein triple négatif ainsi que le HER2 enrichi sont les types moléculaires qui ont présenté les taux de surexpression d'EpCam les plus élevés. Ceci rejoint les résultats de Sundaram et al (87) et Li et al (88) les poussant à suggérer la surexpression de l'EpCam comme un facteur pronostique indépendant, en particulier dans les deux sous-types précédemment décrits.

Des études menées par Sapkanarak et al (89) ainsi que Fu et al (90) sont allées plus loin en montrant que le cancer triple négatif est celui qui possède le niveau de surexpression de l'EpCam le plus élevé, par le biais de son action sur la transition épithélio-mésenchymateuse conférant à ce type de cancer son caractère agressif.

Remarque : L'étude de Abd El-Maqsoud et al a comparé la surexpression de l'EpCam dans le cancer du sein triple négatif avec tous les autres types moléculaires confondus.

Tableau XXII: Surexpression de l'EpCam par les sous types moléculaires selon les différentes séries.

Etudes	Surexpression de l'EpCam				Pas de surexpression de l'EpCam			
	Luminal A	Luminal B	HER enrichi	Triple négatif	Luminal A	Luminal B	HER enrichi	Triple négatif
Sundaram et al (91)	73.2%	62.5%	91.5	96.5%	26.8%	37.5%	8.5%	3.5%
Abd El-Maqsoud et al (71)	65.6%			88.9%	34.3%			11.1%
Notre série	0%	57%	100%	100%	100%	43%	0%	0%

8. Les récepteurs hormonaux

8.1 Récepteur à œstrogène (RE)

Plusieurs études ont établi une association significative entre l'expression d'EpCam et l'absence des récepteurs à œstrogène (92)(93). Selon SADEGHI et al (94) sa surexpression réduit la probabilité d'avoir des récepteurs à œstrogène et progestérone positifs. Dans notre étude toutes les tumeurs (100%) chez qui les récepteurs à œstrogènes étaient négatifs présentaient une surexpression de l'EpCam, contre uniquement 54% chez les cas RE+.

Tableau XXIII: La surexpression de l'EpCam en fonction des récepteurs à œstrogène.

Etudes	Surexpression de l'EpCam		Pas de surexpression de l'EpCam	
	RE+	RE-	RE+	RE-
Abd El-Maqsoud et al (71)	83.9%	62.9%	16.1%	37.1%
SPIZZO et al (83)	35%	40%	65%	60%
Notre série	54%	100%	46%	0%

8.2 Récepteur à progestérone (RP)

Les résultats étaient plus contrastés au niveau des récepteurs hormonaux à la progestérone. Dans notre étude nous avons trouvé que les tumeurs dépourvues des récepteurs à progestérone surexpriment l'EpCam avec un taux de 67%.

Tableau XXIV: La surexpression de l'EpCam en fonction des récepteurs à progestérone.

Etudes	Surexpression de l'EpCam		Pas de surexpression de l'EpCam	
	RP+	RP-	RP+	RP-
Abd El-Maqsoud et al (71)	82.4%	60.3%	17.6%	39.7%
SPIZZO et al (83)	35%	40%	65%	60%
Notre série	59%	67%	41%	33%

9. Le statut HER2

Les conclusions de multiples études (80)(93)(95) tendent à l'existence d'une corrélation positive entre la présence de l'EpCam et le statut HER2+. Outre la surexpression de l'EpCam par le sous type moléculaire HER2 enrichi, Voutsadakis(96) conclue que HER2 semble être fréquemment exprimé dans les populations de CSC qui quittent la quiescence et acquièrent un potentiel prolifératif pour la propagation de la tumeur. Ces mêmes résultats ont été retrouvés par Soysal et al (93). Dans nos résultats 60% des tumeurs HER2+ ont un statut EpCam positif.

Tableau XXV: Le statut HER2 selon l'expression d'EpCam

Etudes	EpCam positif		EpCam négatif	
	HER2+	HER2-	HER2+	HER2-
Gao et al (80)	82.5%	74.6%	17.5%	25.4%
Agboola et al (97)	80%	70.3%	20%	29.7%
Soysal et al (93)	54.3%	46.9%	45.7%	53.1%
Abd El-Maqsoud et al (71)	68%	78.4%	32%	21.6%
Notre série	60%	62%	40%	38%

10. Le statut métastatique

Dans notre série tous les patients au stade métastatique (100%) expriment la molécule épithéliale d'adhésion cellulaire, ceci est similaire aux résultats de RAO et al (98)(99) et s'approche de ceux de Wu et al (65) chez qui, 93% des métastases exhibaient un statut EpCam positif.

Dans une étude menée par Cimino et al (66) sur 17 patient, il a été mis en évidence un statut EpCam positif dans toutes les métastases avec une augmentation statistiquement significative de l'intensité du marquage chez 82% des patients par rapport au cancer primitif. Hiraga et al (100) ont porté une attention particulière sur les métastases osseuses, qui se voient être augmentées d'autant plus que les cellules exhibent un statut EpCam positif.

Ces constatations corroborent encore plus le rôle de l'EpCam dans la prolifération cellulaire.

Tableau XXVI: Comparaison du statut EpCam selon le statut métastatique

Etudes	EpCam positif		EpCam négatif	
	M+	M0	M+	M0
Sundaram et al (70)	92%	80%	8%	19.4%
RAO et al (98)	100%	-	0	-
Wu et al (65)	93%	58%	7%	42%
Notre série	100%	88%	0%	12%

11. Survie et pronostic

La surexpression membranaire de l'EpCam a fourni des preuves cliniques en tant que facteur pronostique dans plusieurs carcinomes y compris le cancer du sein, où il était corrélé à un faible taux de survie globale (66)(83) ainsi qu'une mauvaise survie sans maladie (101)(74)(89).

Plusieurs auteurs ont démontré par leurs études que l'EpCam est un prédicteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, car il est réduit la survie globale des patients (102)(83)(88)(99)(93), s'ajoutant à cela les résultats de Ohashi et al (68) impliquant que des

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

niveaux plus élevés de l'EpCAM dans le cancer du sein peuvent être associés à une mauvaise réponse à la chimiothérapie néo adjuvante via un effet de chimiorésistance.

En plus du cancer du sein, l'EpCam s'avère être un marqueur de mauvais pronostic dans une multitude d'autres tumeurs malignes dont le carcinome hépato cellulaire (103), le cancer ovarien (104) ainsi que les adénocarcinomes de la prostate (105).

Le spectre de cette étude préliminaire a été d'une année. Ce délai court n'a pas permis de se pencher sur ce facteur.

IV. Les autres marqueurs des cellules souches cancéreuses du sein

En plus de l'EpCam, d'autres marqueurs ont été associés aux cellules souches cancéreuses du sein. Nous en évoquons les principaux.

1. Aldéhyde déshydrogénase 1 (ALDH1)

ALDH1 est une enzyme exprimée au niveau du foie et impliquée dans la biosynthèse de l'acide rétinoïque. Des données cliniques suggèrent que l'ALDH1 est un biomarqueur des cellules souches cancéreuses (CSC) du sein. Il est, significativement associé à un mauvais pronostic (106)(107).

Une étude menée par Xing et al établissent un lien entre l'expression de l'ALDH1 avec plusieurs facteurs péjoratifs (107)(108) :

- ❖ un grade histologique plus élevé,
- ❖ le sous type moléculaire triple négatif,
- ❖ les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux
- ❖ une faible survie globale.

Dans une méta-analyse de 10 études, il a été mis en évidence l'association entre un niveau élevé d'expression de l'ALDH1 et une mauvaise réponse à la chimiothérapie néo adjuvante chez les patients atteints de cancer du sein, du fait de l'inactivation de la chimiothérapie par l'ALDH1 (109)(110). Enfin d'autres études ont retrouvé une corrélation

significative de l'expression de l'ALDH1 avec un marquage fort du Ki67, avec les récurrences locales ainsi qu'avec les métastases.

Ces données suggèrent que le phénotype ALDH1+ peut être considéré comme un facteur indépendant de rechute tumorale précoce dans le carcinome mammaire canalaire (111)(109).

2. CD133

Actuellement le CD133 est l'un des meilleurs marqueurs pour caractériser les cellules souches cancéreuses. De nombreuses données récentes tendent à montrer qu'il pourrait être responsable de tumorigenèse, métastases et chimiorésistance (112).

Dans le cancer du sein triple négatif, il a été retrouvé que l'expression du CD133 est corrélée à la taille tumorale, à la présence d'adénopathies ganglionnaires ainsi que le stade clinique, et donc considéré comme un élément pronostique de survie globale et de survie sans maladie (113).

Joseph et al, ont démontré dans leur étude qu'une expression élevée du CD133 est associée à des critères de mauvais pronostic notamment un grade tumoral avancé, une taille plus large, la présence du gène HER2, la non expression des récepteurs hormonaux, ainsi qu'un taux élevé de l'indice de prolifération Ki67. Cette étude fournit des preuves de la valeur pronostique du CD133 dans le carcinome mammaire invasif (114).

3. Le phénotype CD44+ /CD24- /low

La population de cellules souches cancéreuses du sein qui a été découverte pour la première fois par Al-Hajj et al exhibait le marqueur CD44, tandis qu'elle n'exprimait pas ou peu le CD24 (d'où sa désignation CD44+ /CD24- /low) (13).

Dans le cancer triple négatif, le phénotype CD44+ /CD24- /low a été significativement corrélé à la taille tumorale, au stade TNM avancé et les métastases ganglionnaires. Par conséquent, ce marqueur a pu être proposé comme facteur pronostique indépendant dans le sous type triple négatif (115).

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

Enfin plus globalement, Chen et al, ont établi, concernant le carcinome canalaire infiltrant, une corrélation entre les cellules tumorales CD44+/CD24-/low avec plusieurs facteurs (116)(117) :

- ❖ Les métastases,
- ❖ La réponse à la chimiothérapie
- ❖ Le pronostic
- ❖ La survie globale et une survie sans maladie plus limitées,
- ❖ La récurrence après la chirurgie et la chimiothérapie.

4. Autres biomarqueurs

Les autres biomarqueurs des cellules souches cancéreuses du sein sont moins utilisés. Il s'agit, notamment, du :

- ❖ **CD49f et CD61** : ils sont associés à des propriétés d'initiation tumorale selon une étude in vivo du cancer du sein chez les souris (118). Ils sont également responsables d'une résistance à certains agents de chimiothérapie notamment le paclitaxel et la doxorubicine(119).
- ❖ **CD90** : ce marqueur est retrouvé dans les cellules souches cancéreuses du carcinome triple négatif. Son apparition serait induite par la transition épithélio-mésenchymateuse (120).

CONCLUSION

Les cellules souches cancéreuses sont une petite population de cellules initiatrices de tumeurs, qui expriment certains marqueurs. Elles sont l'élément moteur du développement, de l'évolution et de l'hétérogénéité intra-tumorale.

Dans les cancers du sein, les CSC se caractérisent par la capacité à s'auto-renouveler et à se différencier. Elles peuvent être identifiées par certains marqueurs cellulaires, principalement l'EpCam, le CD44, CD24, ALDH1 et leCD133.

Les CSCS sont significativement associées à une taille tumorale plus large, à l'envahissement ganglionnaire, au sous type moléculaire triple négatif ainsi que les tumeurs avec des récepteurs hormonaux négatifs. Elles sont responsables de certains critères d'agressivité des tumeurs notamment les récurrences, les métastases ainsi que la résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

L'éradication des cellules souches cancéreuses du sein est un objectif thérapeutique majeur de nos jours. Par conséquent, une meilleure compréhension de leurs origines, leurs mécanismes de régulation et leurs rôles sera impératif pour le ciblage thérapeutique direct des CSC comme moyen d'éradiquer la maladie.

En effet, à travers notre travail, nous avons visé à apporter notre modeste participation à la compréhension et l'approfondissement des connaissances concernant les cellules souches cancéreuses du sein, surtout, dans la population marocaine. Ce travail, bien qu'important ne représente qu'une première étape. Il nécessite une augmentation du nombre de la population cible sur plusieurs années et l'extension de l'étude à un nombre plus important de marqueurs des CSCS. En effet, dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur un des marqueurs les plus importants, en l'occurrence le CD326 pour lequel nous avons pu démontrer son association avec certains critères de mauvais pronostic.

RÉSUMÉS

Résumé

Introduction : Les cellules souches cancéreuses se trouvent dans de nombreux types de tumeurs malignes, y compris le cancer du sein, elles jouent un rôle crucial dans la carcinogénèse, la progression, les récurrences et la résistance thérapeutique.

Objectif : Notre étude vise à caractériser les cellules souches cancéreuses du sein (CSCS) par immunohistochimie grâce au biomarqueur CD326 (EpCam), et mettre en évidence les aspects histopathologiques, immunohistochimiques, évolutifs et pronostiques des tumeurs mammaires malignes dotées du CD326.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 32 dossiers s'étalant sur une période de 12 mois (à partir de Janvier jusqu'à Décembre 2019) au sein du service d'anatomie pathologique et du service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI.

Résultat : Le marquage immunohistochimique des cancers par le biomarqueur CD326 était positif dans 91% des cancers, son pourcentage variait entre 0 et 95%, nous avons noté une prédominance pour une intensité assez modérée. Quant à la surexpression du CD326, elle a été calculée sur la base d'un score d'immunomarquage (IRS > 4 a été considéré comme une surexpression), de ce fait 59% des cancers mammaires surexpriment ce biomarqueur.

Nous constatons une surexpression chez les patients âgés de plus de 50 ans (61%), ainsi que les malades toujours en activité génitale (64%). Le type histologique canalaire surexprime davantage le CD326 (62%) comparé au lobulaire et les autres types. En ce qui concerne la taille tumorale histologique, l'EpCam était surexprimé dans 75% des tumeurs pT4. Nous avons noté que tous les cancers du type moléculaire triple négatif et HER2 enrichi (100%) ont eu un score d'immunomarquage supérieur à 4.

Par ailleurs, la surexpression du CD326 a été constatée dans les tumeurs qui sont dépourvues de récepteurs hormonaux ainsi que chez 67% des patients au stade métastatique.

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

Conclusion : Au terme de notre travail, nous avons pu élucider les caractéristiques des cellules souches cancéreuses du sein pouvant expliquer l'agressivité de certaines tumeurs, en mettant l'accent sur le CD326, un biomarqueur permettant de les détecter. Ceci dans l'optique d'avoir de nouvelles thérapies dans le futur qui visent particulièrement ces cellules.

Abstract

Introduction: Cancer stem cells are a small subset of cells and found in many types of malignancies, including breast cancer, they have a crucial role in carcinogenesis, progression, recurrences and therapeutic resistance.

Objective: Our study aims to characterize breast cancer stem cells (BCSC) by immunohistochemistry using the biomarker CD326 (EpCam), and to highlight the histopathological, immunohistochemical, evolutionary and prognostic aspects of malignant breast tumors with CD326.

Material and method: This is a retrospective study over a period of 12 months (from January to December 2019), involving 32 cases of breast cancer, conducted in the Department of Pathological Anatomy along with Oncology Department of the Mohammed IV University Hospital of Marrakech.

Result: CD326 expression was assessed by immunohistochemical staining, among our study, CD326 was expressed in 91% of breast carcinomas; its percentage varied between 0 and 95%, a predominance was noted for a moderate intensity. The overexpression of CD326, was scored using the standard scoring system (IRS > 4, was deemed as overexpression), 59% of breast cancers overexpress this biomarker.

There is an overexpression in patients aged over 50 (61%), as well as (64%) overexpressed in the premenopausal group. The invasive ductal carcinoma overexpresses more of CD326 (62%) compared to the lobular and other histological types. Regarding pathological tumor size, EpCam was overexpressed in 75% of pT4 tumors. It was noticed that all triple negative breast cancers and HER2-enriched (100%) had an immunostaining score greater than 4.

Moreover, the overexpression of CD326 has been observed in all (100%) of the negative hormone receptor status tumors, as well as in 67% of patients at the metastatic stage.

Conclusion: At the end of our work, we were able to elucidate the characteristics of breast cancer stem cells that could explain the aggressive behavior of certain tumors, with an emphasis on CD326, as a biomarker for BCSC, hoping for new new therapies in the future that particularly target these cells.

ملخص

مقدمة: توجد الخلايا الجذعية السرطانية في العديد من أنواع الأورام الخبيثة ، بما في ذلك سرطان الثدي ، فهي تلعب دورًا مهمًا في التسرطن والتقدم والتكرار والمقاومة العلاجية. الهدف: تهدف دراستنا إلى توصيف الخلايا الجذعية لسرطان الثدي (CSCS) عن طريق الكيمياء المناعية باستخدام المرقم الحيوي CD 326 (EpCam) ، وتسليط الضوء على الجوانب النسيجية المرضية والكيميائية المناعية والتطورية والإنذارية لأورام الثدي الخبيثة باستخدام DC 326. المادة والطريقة: هذه دراسة بأثر رجعي أجريت على 32 مرفقًا موزعة على فترة 12 شهرًا (من يناير إلى ديسمبر 2019) داخل قسم التشريح المرضي مع قسم الأورام في مستشفى محمد السادس الجامعي.

النتيجة: كان وضع العلامات الكيميائية الهستوكيميائية المناعية للسرطانات بواسطة المرقم الحيوي CD326 إيجابيًا في 91% من السرطانات ، وتراوحت نسبته بين 0 و 95% ، ولوحظت السيادة لشدة معتدلة إلى حد ما. أما بالنسبة للإفراط في التعبير عن CD 326 ، والذي تم حسابه على أساس درجة الوسم المناعي (< 4) ، فإن 59% من سرطانات الثدي تُفرط في التعبير عن هذا المرقم الحيوي. هناك فرط في التعبير عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا (61%) ، وكذلك المريضات اللواتي زلن يمارسن نشاطًا تناسليًا (64%). يزيد النوع النسيجي الأقمي من التعبير عن CD326 أكثر (62%) مقارنةً بالأنواع المفصصة والأنواع الأخرى. فيما يتعلق بحجم الورم النسيجي ، تم الإفراط في التعبير عن EpCam في 75% من أورام pT4. لوحظ أن جميع السرطانات من النوع الجزئي الثلاثي السلبى و HER2 المخصب (100%) كان لها درجة أكبر من 4. علاوة على ذلك ، لوحظ الإفراط في التعبير عن CD326 في الأورام الخالية من مستقبلات الهرمونات وكذلك في 67% من المرضى في المرحلة النقيية.

الخلاصة: في نهاية عملنا ، تمكنا من توضيح خصائص الخلايا الجذعية لسرطان الثدي التي يمكن أن تفسر عدوانية بعض الأورام ، مع التركيز على CD326 ، وهو مؤشر حيوي لاكتشافها. وذلك بهدف الحصول على علاجات جديدة في المستقبل تستهدف هذه الخلايا بشكل خاص.

ANNEXES

Annexe : 1

Fiche d'exploitation :

IP : numéro du dossier :
Genre : Age :

Antécédents :

-Personnels : -Familiaux :

Facteurs de risques du cancer du sein :

Statut hormonal : Nombre de gestations : nombre de parité :

Allaitement au sein : oui : non : durée :

Contraception : oui : non : type : durée :

THS de la ménopause : Oui : Non : type : durée :

Antécédents d'irradiation : oui : non : type : durée :

Antécédents familiaux du cancer: sein : ovaire :

Combien : Lien de Parenté : BRCA :

Antécédents personnels de pathologie mammaire : bénigne : maligne :

Type

Circonstances de découverte :

Autopalpation d'une masse examen systématique :

Lors d'un dépistage : déformation du sein : anomalie du mamelon :

Autre :

Examen sénologique :

Seins : volume : symétrie : autres :

Aréole : symétrie : ombilication : écoulement :
autres :

Peau en regard : couleur : ulcération : Aspect de peau d'orange :

Palpation de la tumeur : nombre : siège

Annexe 2 :

Tableau: Classification pTNM des cancers mammaires (121)

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis Paget	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
pT1	Tumeur ≤ 2cm : <ul style="list-style-type: none">• T1 mi : Tumeur ≤ 1 mm• T1a : Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)• T1b : Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm• T1c : Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
pT2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
pT3	Tumeur > 50 mm
pT4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille : <ul style="list-style-type: none">• T4a : Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)• T4b : Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire• T4c: T4a + T4b• T4d : Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)

pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN1	<ul style="list-style-type: none"> • pN1 mi : Micrométastase (\approx 200 cellules soit $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm) • pN1a : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm. • pN1b : Métastase $> 0,2$ mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes • pN1c : Association de pN1a et pN1b
pN2	<ul style="list-style-type: none"> • pN2a : Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm. • pN2b : Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique.
pN3	<ul style="list-style-type: none"> • pN3a : Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III) • pN3b : Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b • pN3c : Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

Mx	Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance
M1	Absence de métastase à distance
M2	Présence de métastase(s) à distance

Annexe 3 :

Tableau: Classification cTNM des cancers mammaires (121)

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis Paget	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur \leq 2cm : <ul style="list-style-type: none">• T1 mi : Tumeur \leq 1 mm• T1a : Tumeur $>$ 1 mm et \leq 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)• T1b : Tumeur $>$ 5 mm et \leq 10 mm• T1c : Tumeur $>$ 10 mm et \leq 20 mm
T2	Tumeur $>$ 20 mm et \leq 50 mm
T3	Tumeur $>$ 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille : <ul style="list-style-type: none">• T4a : Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)• T4b : Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire• T4c: T4a + T4b• T4d : Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème \geq 1/3 du sein)

Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein

Nx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II <ul style="list-style-type: none">• cN1mi : Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
N2	<ul style="list-style-type: none">• cN2a : Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II• cN2b : Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
N3	<ul style="list-style-type: none">• cN3a : Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux• cN3b : Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire• cN3c : Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Mx	Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance
M1	Absence de métastase à distance
M2	Présence de métastase(s) à distance

BIBLIOGRAPHIE

1. 504–morocco–fact–sheets.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504–morocco–fact–sheets.pdf>
2. **Ginestier C, Korkaya H, Dontu G, Birnbaum D, Wicha MS, Charafe–Jauffret E.**
La cellule souche cancéreuse – Un pilote aux commandes du cancer du sein. *Med Sci (Paris)*. 1 déc 2007;23(12):1133-40.
3. **Watson CJ.**
How should we define mammary stem cells? *Trends Cell Biol*. août 2021;31(8):621-7.
4. **Saeg F, Anbalagan M.**
Breast cancer stem cells and the challenges of eradication: a review of novel therapies. *Stem Cell Investig*. oct 2018;5:39-39.
5. **Owens TW, Naylor MJ.**
Breast cancer stem cells. *Front Physiol*. 2013;4:225.
6. **Shima H, Yamada A, Ishikawa T, Endo I.**
Are breast cancer stem cells the key to resolving clinical issues in breast cancer therapy? *Gland Surg*. févr 2017;6(1):82-8.
7. **Taurin S, Alkhalifa H.**
Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia*. déc 2020;22(12):663-78.
8. **Gyan E, Fondjo LA, Owiredu W, Jackson A, Green A.**
Breast cancer stem cells: A fallow research ground in Africa. *Pathology – Research and Practice*. oct 2020;216(10):153118.
9. BerEP4 / EpCAM [Internet]. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsepcam.html>
10. **Spizzo G, Gastl G, Obrist P, Went P, Dirnhofer S, Bischoff S, et al.**
High Ep–CAM Expression is Associated with Poor Prognosis in Node–positive Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. août 2004;86(3):207-13.
11. **Lopez–Nunez O, Ranganathan S.**
Immunohistochemical Expression Analysis of EpCAM in Hepatoblastomas. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. oct 2020;28(9):711-8.
12. **Bonnet D, Dick JE.**
Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. juill 1997;3(7):730-7.
13. **Al–Hajj M, Wicha MS, Benito–Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF.**
Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 avr 2003;100(7):3983-8.
14. Heterogeneity and Plasticity of Breast Cancer Stem Cells – PubMed [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134496/>
15. **Tian L.**
Isolement et caractérisation de cellules souches cancéreuses dans un modèle murin de tumorigénèse mammaire. :217.

- 16. Fu NY, Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE.**
Stem Cells and the Differentiation Hierarchy in Mammary Gland Development. *Physiological Reviews*. 1 avr 2020;100(2):489-523.
- 17. Wu HJ, Chu PY.**
Epigenetic Regulation of Breast Cancer Stem Cells Contributing to Carcinogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 29 juill 2021;22(15):8113.
- 18. Sin WC, Lim CL.**
Breast cancer stem cells—from origins to targeted therapy. *Stem Cell Investig*. 29 nov 2017;4:96.
- 19. Crabtree JS, Miele L.**
Breast Cancer Stem Cells. *Biomedicines*. 17 juill 2018;6(3):77.
- 20. Das PK, Siddika MstA, Asha SY, Aktar S, Rakib MdA, Khanam JA, et al.**
MicroRNAs, a Promising Target for Breast Cancer Stem Cells. *Mol Diagn Ther*. févr 2020;24(1):69-83.
- 21. Breast Cancer Stem Cells: A Review of Their Characteristics and The Agents That Affect Them.**
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7855917/pdf/nihms-1658362.pdf>
- 22. Mendoza-Almanza G, Burciaga-Hernández L, Maldonado V, Melendez-Zajgla J, Olmos J.**
Role of platelets and breast cancer stem cells in metastasis. *World J Stem Cells*. 26 nov 2020;12(11):1237-54.
- 23. Atashzar MR, Baharlou R, Karami J, Abdollahi H, Rezaei R, Pourramezan F, et al.**
Cancer stem cells: A review from origin to therapeutic implications. *Journal Cellular Physiology*. févr 2020;235(2):790-803.
- 24. Najafi M, Mortezaee K, Ahadi R.**
Cancer stem cell (a)symmetry & plasticity: Tumorigenesis and therapy relevance. *Life Sciences*. août 2019;231:116520.
- 25. Luo M, Brooke M, Wicha MS.**
Epithelial–Mesenchymal Plasticity of Breast Cancer Stem Cells: Implications for Metastasis and Therapeutic Resistance. *Curr Pharm Des*. 2015;21(10):1301-10.
- 26. Quaglino E, Conti L, Cavallo .**
Breast cancer stem cell antigens as targets for immunotherapy. *Seminars in Immunology*. févr 2020;47:101386.
- 27. Heterogeneity and Plasticity of Breast Cancer Stem Cells – PubMed [Internet]. [cité 5 avr 2022].**
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134496/>
- 28. Celià-Terrassa T, Jolly MK.**
Cancer Stem Cells and Epithelial–to–Mesenchymal Transition in Cancer Metastasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. juill 2020;10(7):a036905.

- 29. Wang H, Unternaehrer JJ.**
Epithelial–mesenchymal Transition and Cancer Stem Cells: At the Crossroads of Differentiation and Dedifferentiation. *Developmental Dynamics*. 2019;248(1):10-20.
- 30. Lu W, Kang Y.**
Epithelial–mesenchymal plasticity in cancer progression and metastasis. *Dev Cell*. 6 mai 2019;49(3):361-74.
- 31. May CD, Sphyris N, Evans KW, Werden SJ, Guo W, Mani SA.**
Epithelial–mesenchymal transition and cancer stem cells: a dangerously dynamic duo in breast cancer progression. *Breast Cancer Res*. 2011;13(1):202.
- 32. Najafi M, Farhood B, Mortezaee K.**
Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy. *Journal Cellular Physiology*. juin 2019;234(6):8381-95.
- 33. Kuşoğlu A, Biray Avcı Ç.**
Cancer stem cells: A brief review of the current status. *Gene*. janv 2019;681:80-5.
- 34. O’Conor CJ, Chen T, González I, Cao D, Peng Y.**
Cancer stem cells in triple–negative breast cancer: a potential target and prognostic marker. *Biomarkers in Medicine*. juill 2018;12(7):813-20.
- 35. Das PK, Rakib MA, Khanam JA, Pillai S, Islam F.**
Novel Therapeutics Against Breast Cancer Stem Cells by Targeting Surface Markers and Signaling Pathways. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2019;14(8):669-82.
- 36. Abbaszadegan MR, Bagheri V, Razavi MS, Momtazi AA, Sahebkar A, Gholamin M. Isolation, identification,**
and characterization of cancer stem cells: A review: *Cancer stem cells: A review*. *J Cell Physiol*. août 2017;232(8):2008-18.
- 37. Lim JR, Mouawad J, Gorton OK, Bubb WA, Kwan AH.**
Cancer stem cell characteristics and their potential as therapeutic targets. *Med Oncol*. juill 2021;38(7):76.
- 38. Walcher L, Kistenmacher AK, Suo H, Kitte R, Dluczek S, Strauß A, et al.**
Cancer Stem Cells—Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. *Front Immunol*. 7 août 2020;11:1280.
- 39. Mansoori M, Madjd Z, Janani L, Rasti A.**
Circulating cancer stem cell markers in breast carcinomas: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 19 déc 2017;6:262.
- 40. Dey P, Rathod M, De A.**
Targeting stem cells in the realm of drug–resistant breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 7 mars 2019;11:115-35.
- 41. Abdullah LN, Chow EKH.**
Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells. *Clin Transl Med*. 17 janv 2013;2:3.

- 42. Chuthapisith S, Eremin J, El-Sheemey M, Eremin O.**
Breast cancer chemoresistance: Emerging importance of cancer stem cells. *Surgical Oncology*. mars 2010;19(1):27-32.
- 43. Zheng Q, Zhang M, Zhou F, Zhang L, Meng X.**
The Breast Cancer Stem Cells Traits and Drug Resistance. *Front Pharmacol*. 28 janv 2021;11:599965.
- 44. Sridharan S, Howard CM, Tilley AMC, Subramaniyan B, Tiwari AK, Ruch RJ, et al.**
Novel and Alternative Targets Against Breast Cancer Stemness to Combat Chemoresistance. *Front Oncol*. 16 oct 2019;9:1003.
- 45. Rodriguez D, Ramkaisingh M, Lin X, Kapoor A, Major P, Tang D.**
The Central Contributions of Breast Cancer Stem Cells in Developing Resistance to Endocrine Therapy in Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 22 juill 2019;11(7):1028.
- 46. Sansone P, Ceccarelli C, Berishaj M, Chang Q, Rajasekhar VK, Perna F, et al.**
Self-renewal of CD133hi cells by IL6/Notch3 signalling regulates endocrine resistance in metastatic breast cancer. *Nat Commun*. 9 févr 2016;7:10442.
- 47. Lagadec C, Vlashi E, Della Donna L, Meng Y, Dekmezian C, Kim K, et al.**
Survival and self-renewing capacity of breast cancer initiating cells during fractionated radiation treatment. *Breast Cancer Res*. 2010;12(1):R13.
- 48. Luo M, Clouthier SG, Deol Y, Liu S, Nagrath S, Azizi E, et al.**
Breast Cancer Stem Cells: Current Advances and Clinical Implications. In: Vivanco M del M, éditeur. *Mammary Stem Cells* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cité 18 avr 2022]. p. 1-49. (Methods in Molecular Biology; vol. 1293). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2519-3_1
- 49. Kamble D, Mahajan M, Dhat R, Sitasawad S.**
Keap1-Nrf2 Pathway Regulates ALDH and Contributes to Radioresistance in Breast Cancer Stem Cells. *Cells*. 6 janv 2021;10(1):83.
- 50. Liu Y, Yang M, Luo J, Zhou H.**
Radiotherapy targeting cancer stem cells “awakens” them to induce tumour relapse and metastasis in oral cancer. *Int J Oral Sci*. 24 juin 2020;12:19.
- 51. Pan Y, Ma S, Cao K, Zhou S, Zhao A, Li M, et al.**
Therapeutic approaches targeting cancer stem cells. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(7):1469-75.
- 52. Palomeras S, Ruiz-Martínez S, Puig T.**
Targeting Breast Cancer Stem Cells to Overcome Treatment Resistance. *Molecules*. 30 août 2018;23(9):2193.
- 53. Zeng X, Liu C, Yao J, Wan H, Wan G, Li Y, et al.**
Breast cancer stem cells, heterogeneity, targeting therapies and therapeutic implications. *Pharmacological Research*. janv 2021;163:105320.

- 54. Zhou K, Sun Y, Dong D, Zhao C, Wang W.**
EMP3 negatively modulates breast cancer cell DNA replication, DNA damage repair, and stem-like properties. *Cell Death Dis.* 12 sept 2021;12(9):844.
- 55. Pestell RG, Fatatis A, Jiao X.**
Mitochondrial mass and DNA repair in breast cancer stem cells. *Oncotarget.* 11 nov 2015;6(36):38442-3.
- 56. Herlyn M, Steplewski Z, Herlyn D, Koprowski H.**
Colorectal carcinoma-specific antigen: detection by means of monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mars 1979;76(3):1438-42.
- 57. Litvinov SV, Bakker HAM, Gourevitch MM, Velders MP, Warnaar SO.**
Evidence for a Role of the Epithelial Glycoprotein 40 (Ep-CAM) in Epithelial Cell-Cell Adhesion. *Cell Adhesion and Communication.* janv 1994;2(5):417-28.
- 58. Trzpis M, McLaughlin PMJ, de Leij LMFH, Harmsen MC.**
Epithelial Cell Adhesion Molecule. *Am J Pathol.* août 2007;171(2):386-95.
- 59. Osta WA, Chen Y, Mikhitarian K, Mitas M, Salem M, Hannun YA, et al.**
EpCAM is overexpressed in breast cancer and is a potential target for breast cancer gene therapy. *Cancer Res.* 15 août 2004;64(16):5818-24.
- 60. Gires O, Pan M, Schinke H, Canis M, Baeuerle PA.**
Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(3):969-87.
- 61. Barzaman K, Vafaei R, Samadi M, Kazemi MH, Hosseinzadeh A, Merikhian P, et al.**
Anti-cancer therapeutic strategies based on HGF/MET, EpCAM, and tumor-stromal cross talk. *Cancer Cell Int.* 19 août 2022;22:259.
- 62. Zhang D, Yang L, Liu X, Gao J, Liu T, Yan Q, et al.**
Hypoxia modulates stem cell properties and induces EMT through *N*-glycosylation of EpCAM in breast cancer cells. *J Cell Physiol.* avr 2020;235(4):3626-33.
- 63. Yang J, Isaji T, Zhang G, Qi F, Duan C, Fukuda T, et al.**
EpCAM associates with integrin and regulates cell adhesion in cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* févr 2020;522(4):903-9.
- 64. Osta WA, Chen Y, Mikhitarian K, Mitas M, Salem M, Hannun YA, et al.**
EpCAM Is Overexpressed in Breast Cancer and Is a Potential Target for Breast Cancer Gene Therapy. *Cancer Research.* 16 août 2004;64(16):5818-24.
- 65. Wu Q, Wang J, Liu Y, Gong X.**
Epithelial cell adhesion molecule and epithelial-mesenchymal transition are associated with vasculogenic mimicry, poor prognosis, and metastasis of triple negative breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 mai 2019;12(5):1678-89.

- 66. Cimino A, Halushka M, Illei P, Wu X, Sukumar S, Argani P.**
Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is overexpressed in breast cancer metastases. *Breast Cancer Res Treat.* oct 2010;123(3):701-8.
- 67. Brugnoli F, Grassilli S, Lanuti P, Marchisio M, Al-Qassab Y, Vezzali F, et al.**
Up-modulation of PLC- β 2 reduces the number and malignancy of triple-negative breast tumor cells with a CD133+/EpCAM+ phenotype: a promising target for preventing progression of TNBC. *BMC Cancer.* 4 sept 2017;17:617.
- 68. Ohashi R, Kawahara K, Fujii T, Takei H, Naito Z.**
Higher expression of EpCAM is associated with poor clinical and pathological responses in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: EpCAM expression in breast cancer patients. *Pathology International.* avr 2016;66(4):210-7.
- 69. Gastl G, Spizzo G, Obrist P, Dünser M, Mikuz G.**
Ep-CAM overexpression in breast cancer as a predictor of survival. *The Lancet.* déc 2000;356(9246):1981-2.
- 70. Sundaram.**
Clinicopathologic implications of epithelial cell adhesion molecule expression across molecular subtypes of breast carcinoma [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2020;volume=16;issue=6;spage=1354;epage=1359;aulast=Sundaram>
- 71. Abd El-Maqsoud NMR, Abd El-Rehim DM.** Clinicopathologic Implications of EpCAM and Sox2 Expression in Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer.* févr 2014;14(1):e1-9.
- 72. Spizzo G, Gastl G, Obrist P, Went P, Dirnhofer S, Bischoff S, et al.**
High Ep-CAM Expression is Associated with Poor Prognosis in Node-positive Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* août 2004;86(3):207-13.
- 73. Wu Q, Wang J, Liu Y, Gong X.**
Epithelial cell adhesion molecule and epithelial-mesenchymal transition are associated with vasculogenic mimicry, poor prognosis, and metastasis of triple negative breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 mai 2019;12(5):1678-89.
- 74. Gastl G, Spizzo G, Obrist P, Dünser M, Mikuz G.**
Ep-CAM overexpression in breast cancer as a predictor of survival. *The Lancet.* déc 2000;356(9246):1981-2.
- 75. Spizzo G, Fong D, Wurm M, Ensinger C, Obrist P, Hofer C, et al.**
EpCAM expression in primary tumour tissues and metastases: an immunohistochemical analysis. *Journal of Clinical Pathology.* 1 mai 2011;64(5):415-20.
- 76. Ambrogi F, Fornili M, Alberti S, Querzoli P, Piantelli M, Pedriali M, et al.**
EpCAM Expression Is an Indicator of Increased Incidence of Relapse in p53-Positive Breast Cancer. *CCO.* 19 déc 2012;2(1):p40.
- 77. Went PTH, Lugli A, Meier S, Bundi M, Mirlacher M, Sauter G, et al.**
Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Human Pathology.* janv 2004;35(1):122-8.

- 78. Patriarca C, Macchi RM, Marschner AK, Mellstedt H.**
Epithelial cell adhesion molecule expression (CD326) in cancer: A short review. *Cancer Treatment Reviews*. févr 2012;38(1):68-75.
- 79. Liang Q, Ma D, Gao RF, Yu KD.**
Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. *Sci Rep*. 6 mai 2020;10:7648.
- 80. Gao J, Liu X, Yang F, Liu T, Yan Q, Yang X.**
By inhibiting Ras/Raf/ERK and MMP-9, knockdown of EpCAM inhibits breast cancer cell growth and metastasis. *Oncotarget*. 3 sept 2015;6(29):27187-98.
- 81. Agboola AJ, Paish EC, Rakha EA, Powe DG, Macmillan RD, Ellis IO, et al.**
EpCAM expression is an indicator of recurrence in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2012;133(2):575-82.
- 82. Khadri FZ, Issac MSM, Gaboury LA.**
Impact of Epithelial-Mesenchymal Transition on the Immune Landscape in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 12 oct 2021;13(20):5099.
- 83. Spizzo G, Obrist P, Ensinger C, Theurl I, Dünser M, Ramoni A, et al.**
Prognostic significance of Ep-CAM AND Her-2/neu overexpression in invasive breast cancer: Ep-CAM AND Her-2/neu Overexpression. *Int J Cancer*. 20 avr 2002;98(6):883-8.
- 84. Agboola AJ, Paish EC, Rakha EA, Powe DG, Macmillan RD, Ellis IO, et al.**
EpCAM expression is an indicator of recurrence in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2012;133(2):575-82.
- 85. Soysal SD, Muenst S, Barbie T, Fleming T, Gao F, Spizzo G, et al.**
EpCAM expression varies significantly and is differentially associated with prognosis in the luminal B HER2+, basal-like, and HER2 intrinsic subtypes of breast cancer. *Br J Cancer*. 16 avr 2013;108(7):1480-7.
- 86. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK.**
Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. juin 2020;295(3):500-15.
- 87. Sundaram.**
Clinicopathologic implications of epithelial cell adhesion molecule expression across molecular subtypes of breast carcinoma [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2020;volume=16;issue=6;page=1354;epage=1359;aulast=Sundaram>
- 88. Li X, Fu L, Liu M, Fu M.**
[Expression of epithelial cell adhesion molecule and molecular subtypes and prognosis of breast cancer]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 28 mars 2016;41(3):258-63.
- 89. Sapkanarak K, Roysommuti S, Auervitchayapat P, Wirasorn K, Aphivatanasiri C, Srimunta P, et al.**
The Expression of Epithelial Specific Antigen (ESA) in Breast Cancer Patients, Srinagarind Hospital. *Srinagarind Medical Journal*. 20 déc 2017;32(6):524-33.

- 90. Fu L, Liu M, Yu X, Li X.**
[Expressions of epithelial cell adhesion molecule, vimentin and N-cadherin in molecular subtypes of breast cancer and the correlation among them]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 28 nov 2016;41(11):1137-42.
- 91. Sundaram.**
Clinicopathologic implications of epithelial cell adhesion molecule expression across molecular subtypes of breast carcinoma [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2020;volume=16;issue=6;page=1354;epage=1359;aulast=Sundaram>
- 92. Gao J, Liu X, Yang F, Liu T, Yan Q, Yang X**
. By inhibiting Ras/Raf/ERK and MMP-9, knockdown of EpCAM inhibits breast cancer cell growth and metastasis. *Oncotarget.* 3 sept 2015;6(29):27187-98.
- 93. Soysal SD, Muenst S, Barbie T, Fleming T, Gao F, Spizzo G, et al.**
EpCAM expression varies significantly and is differentially associated with prognosis in the luminal B HER2+, basal-like, and HER2 intrinsic subtypes of breast cancer. *Br J Cancer.* avr 2013;108(7):1480-7.
- 94. Sadeghi S, Hojati Z, Tabatabaeian H.**
Cooverexpression of EpCAM and c-myc genes in malignant breast tumours. *J Genet.* mars 2017;96(1):109-18.
- 95. Gao S, Sun Y, Liu X, Zhang D, Yang X.**
EpCAM and COX-2 expression are positively correlated in human breast cancer. *Molecular Medicine Reports.* juin 2017;15(6):3755-60.
- 96. Voutsadakis IA.**
HER2 in stemness and epithelial-mesenchymal plasticity of breast cancer. *Clin Transl Oncol.* mai 2019;21(5):539-55.
- 97. Agboola AJ, Paish EC, Rakha EA, Powe DG, Macmillan RD, Ellis IO, et al.**
EpCAM expression is an indicator of recurrence in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2012;133(2):575-82.
- 98. Rao C, Chianese D, Doyle G, Miller M, Russell T, Sanders R, et al.**
Expression of epithelial cell adhesion molecule in carcinoma cells present in blood and primary and metastatic tumors. *Int J Oncol* [Internet]. 1 juill 2005 [cité 11 déc 2022]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.27.1.49>
- 99. Patriarca C, Macchi RM, Marschner AK, Mellstedt H.**
Epithelial cell adhesion molecule expression (CD326) in cancer: A short review. *Cancer Treatment Reviews.* févr 2012;38(1):68-75.
- 100. Hiraga T, Ito S, Nakamura H.**
EpCAM expression in breast cancer cells is associated with enhanced bone metastasis formation: EpCAM expression is associated with bone metastases of breast cancer. *Int J Cancer.* 1 avr 2016;138(7):1698-708.

101. **Ambrogi F, Fornili M, Alberti S, Querzoli P, Piantelli M, Pedriali M, et al.**
EpCAM Expression Is an Indicator of Increased Incidence of Relapse in p53-Positive Breast Cancer. *CCO*. 19 déc 2012;2(1):p40.
102. **Schmidt M, Scheulen ME, Dittrich C, Obrist P, Marschner N, Dirix L, et al.**
An open-label, randomized phase II study of adecatumumab, a fully human anti-EpCAM antibody, as monotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. févr 2010;21(2):275-82.
103. **Zhou L, Zhu Y.**
The EpCAM overexpression is associated with clinicopathological significance and prognosis in hepatocellular carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. août 2018;56:274-80.
104. **Tayama S, Motohara T, Narantuya D, Li C, Fujimoto K, Sakaguchi I, et al.**
The impact of EpCAM expression on response to chemotherapy and clinical outcomes in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 4 juill 2017;8(27):44312-25.
105. **Liao Y, Wu M, Jia Y, Mou R, Li X.**
EpCAM as a Novel Biomarker for Survivals in Prostate Cancer Patients. *Front Cell Dev Biol*. 20 avr 2022;10:843604.
106. **Guan X, Dong Y, Fan Z, Zhan Y, Xie X, Xu G, et al.**
Aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) immunostaining in axillary lymph node metastases is an independent prognostic factor in ALDH1-positive breast cancer. *J Int Med Res*. 13 oct 2021;49(10):03000605211047279.
107. **Xing P, Dong H, Liu Q, Zhao T, Yao F, Xu Y, et al.**
ALDH1 Expression and Vasculogenic Mimicry Are Positively Associated with Poor Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(3):961-70.
108. **Kida K, Ishikawa T, Yamada A, Shimada K, Narui K, Sugae S, et al.**
Effect of ALDH1 on prognosis and chemoresistance by breast cancer subtype. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2016;156(2):261-9.
109. **Li J, Zhang B, Yang YF, Jin J, Liu YH**
. Aldehyde dehydrogenase 1 as a predictor of the neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. août 2018;97(34):e12056.
110. **Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Kim SJ, Tanji Y, Taguchi T, et al.**
Association of Breast Cancer Stem Cells Identified by Aldehyde Dehydrogenase 1 Expression with Resistance to Sequential Paclitaxel and Epirubicin-Based Chemotherapy for Breast Cancers. *Clin Cancer Res*. 15 juin 2009;15(12):4234-41.
111. **Zhong Y, Lin Y, Shen S, Zhou Y, Mao F, Guan J, et al.**
Expression of ALDH1 in breast invasive ductal carcinoma: an independent predictor of early tumor relapse. *Cancer Cell Int*. 15 juin 2013;13(1):60.

112. **Barzegar Behrooz A, Syahir A, Ahmad S.**
CD133: beyond a cancer stem cell biomarker. *J Drug Target.* mars 2019;27(3):257-69.
113. **Zhao P, Lu Y, Jiang X, Li X.**
Clinicopathological significance and prognostic value of CD133 expression in triple-negative breast carcinoma. *Cancer Sci.* mai 2011;102(5):1107-11.
114. **Joseph C, Arshad M, Kurozomi S, Althobiti M, Miligy IM, Al-izzi S, et al.**
Overexpression of the cancer stem cell marker CD133 confers a poor prognosis in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2019;174(2):387-99.
115. **Zou W, Yang Y, Zheng R, Wang Z, Zeng H, Chen Z, et al.**
Association of CD44 and CD24 phenotype with lymph node metastasis and survival in triple-negative breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(5):1008-16.
116. **Chen Y, Song J, Jiang Y, Yu C, Ma Z.**
Predictive value of CD44 and CD24 for prognosis and chemotherapy response in invasive breast ductal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 sept 2015;8(9):11287-95.
117. **Lin Y, Zhong Y, Guan H, Zhang X, Sun Q.**
CD44+/CD24- phenotype contributes to malignant relapse following surgical resection and chemotherapy in patients with invasive ductal carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 4 juill 2012;31(1):59.
118. **Sin WC, Lim CL.**
Breast cancer stem cells—from origins to targeted therapy. *Stem Cell Investig.* 29 nov 2017;4:96.
119. **Lo PK, Kanojia D, Liu X, Singh UP, Berger FG, Wang Q, et al.**
CD49f and CD61 identify Her2/neu-induced mammary tumor initiating cells that are potentially derived from luminal progenitors and maintained by the integrin-TGF β signaling. *Oncogene.* 24 mai 2012;31(21):2614-26.
120. **Zhang X, Powell K, Li L.**
Breast Cancer Stem Cells: Biomarkers, Identification and Isolation Methods, Regulating Mechanisms, Cellular Origin, and Beyond. *Cancers (Basel).* 14 déc 2020;12(12):3765.
121. **Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al.**
Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 8 juill 2017;67(4):290-303.

قسم الطبيب

أقسامها العظيمة

أنار أقباله في هنتي.

وأنصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كالظروف
والأحوال الباذلة وسعيها في نقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأنأحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنأكون نعلما دوا ممنوسا نرحمة الله،

بأذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأنأثاب علم طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسانية لأداءه.

وأنأوقر من علمني، وأعلم مني صغري، وأكون أخ الكثر ملبيا لمهنة الطببة

متعاونين على البر والتقوى.

وأنتكون حياتي صدقا يمان في سريو علانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الهور سؤلها والمؤمنين.

والله علما أقول شهيد



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 088

سنة 2023

الخلايا الجذعية السرطانية في سرطان الثدي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/02/07

من طرف

الآنسة: فاتن طالب

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الخلايا الجذعية السرطانية –EpCam– -CD326- سرطان الثدي

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام



م. خوشاني

أستاذة في طب العلاج بالأشعة

أ. بلبشير

أستاذ في التشريح المرضي

ب. فخير

أستاذة في طب النساء والتوليد

ح. رايس

أستاذة في التشريح المرضي

السيدة

السيد

السيدة

السيدة