



PROFIL HISTOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHEMIE DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME À POINTE-NOIRE

Dimitry MOUDIONGUI MBOUNGOU MALANDA^{1,4}, Anicet Luc Magloire BOUMBA^{2,4*}, Christian Frousse Sidney NGATALI^{4,5}, Fabien Gaël MOUAMABA^{1,4}, Bienvenu Jean Celien OKOUANGO², Fidèle Détila MABOUENE¹, Donatien MOUKASSA^{3,4}, Jean Félix PEKO^{1,4}

¹Service Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville (CHUB). ²Laboratoire d'Analyses Médicales et Morphologiques, Hôpital Général de Loandjili de Pointe-Noire (HGL). ³Service Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Général Edith Lucie Bongo Ondimba d'Oyo (HGELBO). ⁴Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi de Brazzaville. ⁵Service de Cancérologie, Hôpital Général de Loandjili de Pointe-Noire (HGL).

*Auteur correspondant : Dr BOUMBA Anicet Luc Magloire anicetboumba1974@gmail.com, téléphone: +242 05 660 10 40, Brazzaville, République du Congo.

RESUME

Introduction : Véritable problème de santé publique majeure ; la prise en charge thérapeutique du cancer du sein représente un enjeu important dans les pays en développement comme le Congo. L'objectif de ce travail était de déterminer le profil histologique et immunohistochimique du cancer du sein chez la femme congolaise dans le département de Pointe-Noire. **Matériel et méthodes :** Nous avons réalisé une étude descriptive transversale couvrant la période du 1er Janvier 2014 au 31 Juillet 2016 dans la ville de Pointe-Noire. L'étude a porté sur 40 cas de cancer du sein chez les patientes diagnostiquées à l'hôpital général de Loandjili. Les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques et immunohistochimiques ont été les variables étudiées. **Résultats :** L'âge moyen était de 48,7±13,7 ans (22 -79 ans). Deux patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein. Le cancer du sein intéressait aussi bien le sein gauche que le sein droit avec une légère prédominance à droite (45,8%). Le carcinome infiltrant de type non spécifique était le diagnostic le plus évoqué à l'histologie. Le grade SBR II était prédominant chez 47,5% des patientes. Les récepteurs à œstrogènes (RO), les récepteurs à la progestérone (RP) et le Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) étaient exprimés respectivement chez 26 (65%), 19 (47,5%) et 15 (37,5%) patientes. Le profil moléculaire observé était le suivant : Luminal A : 45% (18/40); luminal B : 27,5% (11/40); triple négatif : 17,5% (7/40) et HER2+ : 10 % (4/40). Le profil moléculaire et le grade SBR ont été statistiquement significatif ($p \leq 0,05$). **Conclusion :** Les cancers du sein dans la ville de Pointe-Noire sont dominés par le carcinome infiltrant de type non spécifique et le grade SBR II. Le profil moléculaire lumina A majoritaire dans notre population d'étude est en faveur une prise en charge thérapeutique par hormonothérapie. La technique d'immunohistochimie sur coupe en paraffine qui permet la détermination du profil moléculaire devrait être mise en œuvre dans les différents centres de prise en charge au Congo, car il oriente le choix thérapeutique.

Mots clés : Histologie, immunohistochimie, cancer du sein, Pointe-Noire.

ABSTRACT

Introduction: A major public health problem; the therapeutic management of breast cancer is an important issue in developing countries such as the Congo. The objective of this work was to determine the histological and immunohistochemical profile of breast cancer among Congolese women in the department of Pointe-Noire. **Material and methods:** We carried out a transversal descriptive study covering the period from 1st January 2014 to 31st July 2016 in the city of Pointe-Noire. The study included 40 breast cancer cases in patients diagnosed at Loandjili General Hospital. The epidemiological, clinical, histological and immunohistochemical aspects were the variables studied. Results: The mean age was 48.7 ± 13.7 years (range 22-79 years). Two patients had a family history of breast cancer. Breast cancer involved both the left and the right breast with a slight predominance on the right (45.8%). Nonspecific infiltrating carcinoma was the most common diagnosis in histology. SBR II grade was predominant in 47.5% of patients. Estrogen receptors (ORs), progesterone receptors (PRs) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) were reported in 26 (65%), 19 (47.5%) and 15 (37.5%) of patients respectively. The molecular profile observed was as follows: Luminal A: 45% (18/40); luminal B: 27.5% (11/40); triple negative: 17.5% (7/40) and HER2 +: 10% (4/40). The molecular profile and the SBR grade were statistically significant ($p \leq 0.05$). **Conclusion:** Breast cancers in Pointe-Noire are dominated by nonspecific infiltrative carcinoma (CTNSP) and SBR II grade. The predominant lumina A molecular profile in our study population is in favor of therapeutic management by hormone therapy. The paraffin-embedded immunohistochemistry technique that allows the determination of the molecular profile should be implemented in the various treatment centers in Congo, as it directs the therapeutic choice.

Key words: Histology, immunohistochemistry, breast cancer, Pointe-Noire.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est l'une des tumeurs malignes féminines le plus fréquent dans le monde. Un peu plus d'un million de cas sont diagnostiqués chaque année et près de 458 000 femmes en décèdent [1, 2,3]. Il représente 23% des cancers de la femme et 10,9% de tous les cancers humains au monde (GLOBOCAN 2018) [1].

En Afrique, 168.690 nouveaux cas de cancer du sein ont été estimés en 2018(GLOBOCAN 2018) [1]. Au Congo Brazzaville, le cancer du sein occupe le premier rang dans les cinq premières localisations, par ordre de fréquence, chez la femme : le sein, le col utérin, le foie, les ovaires et le système hématopoïétique [1, 5]. Il représente la première cause de mortalité féminine par cancer [1; 6, 3].

Le cancer du sein constitue, un véritable problème de santé publique majeure et un événement dramatique dans la vie d'une femme. Son évolution favorable ou défavorable (pronostic) est étroitement liée au stade auquel le diagnostic est posé. Il s'agit d'une pathologie dont les moyens diagnostiques sont de nos jours bien développés [7; 8]. De ce fait, la prise en charge thérapeutique représente un enjeu majeur dans les pays en développement notamment le Congo. La classification anatomo-clinique de l'OMS utilisée pour optimiser le traitement est prise en défaut dans un certain nombre de cas, ce qui est source de sur traitement ou de traitement inapproprié [8]. Il est donc nécessaire de se baser sur les classifications actuelles incluant à la fois des critères morphologiques et moléculaires, plus adaptée dans la prise en charge thérapeutique [9].

Dans les pays à ressources limitées ; notamment au Congo, l'examen morphologique standard reste le seul recours au diagnostic de certitude et pour la prédiction du pronostic. L'usage des techniques d'immunohistochimie dans la détermination du profil moléculaire du cancer du sein a beaucoup modifié les stratégies thérapeutiques, qui ne sont pas couramment utilisées dans notre contexte. Dans le département de Pointe-Noire, les particularités anatomopathologiques du cancer du sein sont peu documentées. L'objectif de cette étude était de déterminer le profil histologique et immunohistochimique du cancer du sein chez la femme à Pointe-Noire.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Type et période d'étude : Il s'est agi d'une étude descriptive et transversale couvrant la

période du 1er Janvier 2014 au 31 Juillet 2016, soit deux (02) ans et sept (07) mois. Le Laboratoire d'Analyses Médicales et Morphologiques de l'Hôpital Général Loandjili (HGL) de Pointe-Noire pour la collecte des cas et service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville (CHUB) pour l'analyse immunohistochimique (IHC) ont servi de cadre d'étude.

Population d'étude : 40 blocs de paraffine de cas de cancer du sein ont été recensés et sur la base des critères de sélection.

Critères d'inclusion : ont été inclus dans notre étude, tous les échantillons de blocs de paraffine des tissus du cancer du sein disponibles au laboratoire d'Analyses Médicales et Morphologiques de l'Hôpital Général Loandjili (HGL) de Pointe-Noire et confirmés sur base histologique après relecture par deux pathologistes.

Critères de non-inclusion : tous les blocs dégradés pour mauvaise conservation ou insuffisance de tissus ; les tumeurs bénignes du sein.

Méthodes d'étude

Collecte des données : les patientes ayant des blocs en paraffine des tissus cancéreux du sein répondant aux critères d'inclusion ont fait l'objet d'une double enquête (clinique et morphologique).

Les données cliniques, démographiques et les caractéristiques de la tumeur ont été collectées pour chaque patiente à partir des dossiers médicaux, des demandes d'examen anatomopathologique adressées au laboratoire et celles indiquées sur les comptes rendus anatomopathologiques.

L'enquête démographique et clinique a permis la recherche de : l'âge; l'antécédent familial de cancer du sein; et la localisation tumorale.

L'enquête morphologique concernait l'exploitation des dossiers médicaux et des comptes-rendus anatomopathologiques à la recherche de: type histologique; grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson; la positivité des RO; la positivité des RP; l'expression du HER2.

Prise en charge technique des prélèvements

Un codage chronologique a été réalisé sur les 40 blocs en paraffine des patientes sélectionnées.

tionnées selon nos critères. La première patiente enregistrée était codifiée 16P001 et la dernière 16P040 (16 marquant l'année 2016, P mis pour patiente et 001 étant le numéro d'ordre).

Histopathologie

Des sections de 4 µm ont été coupées au microtome pour chacun des 40 blocs de paraffine des tissus de cancer du sein. Les rubans de tissu ont été étalés sur les lames portes objets pour la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H & E). Les lames obtenues ont été déparaffinées dans trois bains de toluène pendant 5 minutes chacun. Ensuite, elles ont été réhydratées avec une série des bains d'alcool à des degrés décroissants (100%, 95% et 80%), chacune pendant 3 minutes. Les coupes ont ensuite été colorées à l'hématoxyline pendant 5 minutes, rincées doucement dans l'eau du robinet pendant 10 min, puis coloré à l'éosine pendant environ 1 minute. Les lames ont été par la suite déshydratées avec une série croissante d'alcool (80%, 95% et 100% d'éthanol). Après immersion pendant 5 min dans un bain de toluène, elles ont été montées avec des lamelles couvre-objets en utilisant un milieu de montage (Eukkit). Cette phase a été réalisée dans le laboratoire d'Analyses Médicales et Morphologiques de l'Hôpital Général Loandjili (HGL) de Pointe-Noire.

Les blocs de paraffine diagnostiqués d'un cancer du sein ont tous été acheminés au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du CHUB où s'est déroulée la technique manuelle d'immunomarquage. Une relecture par le pathologiste des lames a été réalisée avant l'analyse immunohistochimique en vue de déterminer le type histologique.

Immunohistochimie

Les procédures d'immunohistochimie examinant le marquage des récepteurs hormonaux (RO pour récepteur aux œstrogènes et RP pour récepteur de la progestérone) et l'expression de Her-2 ont été réalisées manuellement.

La technologie utilisée : Système Ultra vision quanto utilisant la Peroxydase de raifort (HRP) et le Diaminobenzidine (DAB) avec témoin externe.

Des pratiques standards suivantes ont été réalisées : Pour analyser le profil de marquage des récepteurs hormonaux et l'expression de Her-2 dans des lames super Frost

plus, chacune a été déparaffinée dans le xylène, réhydratée dans les bains d'alcool à des degrés décroissants (100°, 95°, 70°) et bouilli pendant 45 minutes (au bain marie réglé à 96°) dans du tampon citrate 10 mM (pH 6,0) pour la restauration des sites antigéniques. Ensuite, les lames ont été incubées pendant 35 minutes à 37 ° C avec des anticorps monoclonaux primaires (Voir le tableau I ci-dessous) utilisant le mode manuel. Le système manuel d'Ultra vision détection de Thermo Scientifique utilise un système indirect de biotine-avidine avec un anticorps secondaire d'immunoglobuline biotinylée universel. Les lames ont été incubées pendant 5 minutes avec le 3,3'-diaminobenzidine (DAB) jusqu'à une coloration brune appropriée. Ensuite, les lames ont été contre-colorées avec de l'hématoxyline avant le montage. Les procédures de coloration ont été effectuées conformément aux recommandations du fabricant. Les contrôles négatifs ont été obtenus en omettant les anticorps primaires. Après IHC, deux pathologistes ont examiné toutes les lames.

Les 40 blocs ont été analysés pour le marquage RO, RP et l'expression HER2 en IHC manuelle.

Interprétation du résultat de la coloration

L'analyse visuelle au microscope optique a permis d'évaluer l'intensité de la coloration (faible, modéré, intense) et le pourcentage de cellules tumorales présentant un immunomarquage nucléaire pour RO et RP (plage: 0-100%). Les coupes de tissu mammaire étaient considérées positives pour RO et RP si $\geq 1\%$ des cellules tumorales présentaient une coloration nucléaire positive conformément aux recommandations de l'American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists [10]. L'intensité de l'immunocoloration et les pourcentages de cellules colorées pour RO et RP ont été examinés indépendamment par deux pathologistes. L'expression de HER2 a été noté par des scores de: 0, 1+, 2+ et 3+. La technique de FISH n'a pas été utilisé pour des résultats HER2 équivoques (2+) dans les deux groupes (1 et 2) et seul le score 3+ était considéré comme positif pour HER2 tandis que le score $\leq 2+$ a été supposé négatif pour HER2.

Les sous-types de cancer du sein moléculaires ont été définis à l'aide de la combinaison de ces marqueurs IHC, à savoir : luminal A-like (ER positif et / ou PR positif et HER2 négatif), luminal B-like (ER positif et / ou PR

positif / PR négatif et HER2 positif), de type enrichi en HER2 (ER négatif, PR négatif, HER2 positif) et triple négatif (ER, PR et HER2 négatif) [11, 12, 13].

Analyse statistique

Les logiciels suivants ont été utilisés : Le Microsoft Excel version 2013 pour la confection de la base de données et l'élaboration des graphes ; Le Graph Pad Prism version 5.0.0.3 pour les le traitement des données. Les résultats ont été exprimés en moyenne ± écart-types pour les variables quantitatives et en effectif et/ou en pourcentage pour les variables qualitatives. La comparaison des variables qualitatives a été faite par le test de

chi2 et celle des variables quantitatives par le test de student (t-test).

Les p-values indiquait une différence statistiquement significative lorsque sa valeur était inférieure ou égale à 0,05 (p≤0,05) à 95% d'intervalle de confiance.

Considérations éthiques

Le présent travail a été mené dans le cadre d'une recherche scientifique. De ce fait, il a été approuvé par le Comité d'Éthique de Recherche en Science de la Santé (CERSSA) selon l'avis N°061 et l'enquête relative a garanti la confidentialité des données.

RESULTATS

Caractéristiques socio-démographiques

Tableau II : Caractéristiques socio-démographiques

Paramètres	Effectif	Pourcentage
Âges* (ans)		
≤29	3	7,5
30-39	7	17,5
40-49	10	25
50-59	9	22,5
60-69	7	17,5
≥70	4	10
ATCD CS		
Oui	2	5
Non	38	95
Localisation		
Droite	18	45
Gauche	19	47,5
Bilatérale	3	7,5

* L'âge moyen était de 48,7±13,7 ans avec des extrêmes de 22 et 79 ans. La médiane était de 48 ans.

Paramètres morphologiques

Tableau III : Paramètres histologiques et grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR)

Paramètres	Effectif	Pourcentage
Type Histologique		
CITNS	29	72,5
CLI	6	15
C mixte*	5	12,5
Grade SBR		
Grade I	9	22,5
Grade II	19	47,5
Grade III	12	30

* Carcinome mixte (infiltrant TNS et lobulaire infiltrant).

Paramètres immunohistochimiques

Tableau IV : Récepteurs hormonaux et l'expression de Her2

Paramètres	Résultats	
	Positif	Négatif
IHC		
RO	26(65%)	14(35%)
RP	19(47,5%)	21(52,5%)
HER2	15(37,5%)	25(62,5%)

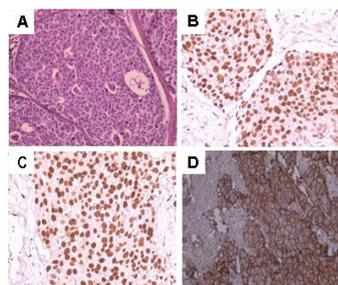


Figure 1 : Figures histologiques et immunohistochimiques représentatives illustrant un carcinome infiltrant de type non spécifique (A), cellules tumorales RO+ (B), cellules tumorales RP+(C) avec coloration nucléaire sombre et (D) coloration de la membrane cellulaire (score 3+) démontrant le schéma complet « en anneau ».

Le profil moléculaire

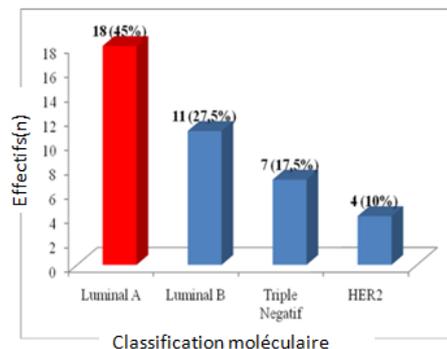


Figure 2 : Répartition des patientes en fonction du profil moléculaire (n=40)

Corrélation du profil moléculaire avec l'âge, le type histologique et le grade SBR.

Tableau V : Corrélation du profil moléculaire avec l'âge, le type histologique et le grade SBR

Paramètres	Profil moléculaire				p-value
	Luminal A	Luminal B	HER2+	Triple négatif	
Ages (ans)					
≤29	1	0	0	2	0,4509
30-39	4	2	1	0	
40-49	6	2	0	2	
50-59	4	4	2	1	
60-69	2	2	2	1	
≥70	1	1	1	1	
Type histologique					
Carcinome infiltrant TNSP	13	8	4	4	0,753
Carcinome lobulaire infiltrant	3	2	0	1	
Carcinome mixte	2	1	0	2	
Grade SBR					
Grade I	4	4	1	0	0,0154
Grade II	12	5	0	2	
Grade III	2	2	3	5	

DISCUSSION

A l'échelle mondiale, les biomarqueurs du cancer du sein deviennent de plus en plus un indicateur de prévision et de pronostic important qui détermine le mode de traitement et, par conséquent, le pronostic et la survie des patientes atteintes du cancer du sein. La proportion de ces biomarqueurs varie considérablement d'une région à l'autre, en particulier dans un pays. Le profil immunohistochimique du cancer du sein garantit que le statut des récepteurs hormonaux et l'expression de Her2 des cellules tumorales sont élucidés, ce qui permet de prédire le comportement biologique des cellules cancéreuses, et aide à prendre des décisions de gestion dans le traitement du cancer du sein [14,15, 16, 17].

Dans notre étude, les critères de sélection ont été établis dans le but d'éviter des biais dans l'interprétation des résultats. Ces critères ont été également utilisés par Coulibaly et al. [18] en 2008 en Côte d'Ivoire dans une étude visant à déterminer le statut hormonal et l'expression du HER2 dans le cancer du sein; ainsi que Ayadi et al. [19] en 2008 en Tunisie dans une étude visant à établir une corrélation entre l'expression du Her2, les récepteurs hormonaux et les paramètres clinico-pathologiques du carcinome du sein. Récemment Omoruyi et al. [20] dans leur étude portant sur le profil immunohistochimique du carcinome du sein à l'hôpital d'enseignement universitaire du Calabar au sud du Nigéria ont également utilisé les mêmes critères de sélection.

La stratégie d'échantillonnage consistait à obtenir un nombre de cas nécessaire pour une signification statistique des résultats. En 2018, Omoruyi et al. [20] ont colligé 147 cas de cancer du sein dans leur étude sur le profil immunohistochimique du cancer du sein au sud du Nigéria. Tandis qu'en 2017, 116, 137 et 302 cas de cancer du sein ont été rapportés respectivement en Tunisie, Éthiopie et en Côte d'Ivoire dans les études en rapport avec les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques [2, 17, 21]. Toujours en 2017, Sengal et al. dans leur étude visant à évaluer l'expression de RO, RP et HER2 dans des séries de cas des cancers du sein érythréens et soudanais, ont eu à collecter 678 cas [22]. Fouad et al. [23] en 2012 au Maroc dans une étude visant à déterminer la classification moléculaire des cancers du sein basée sur l'expression du HER2 puis sur le profil protéique et de les corréler avec les caractéristiques clinico-pathologiques ont inclus 335 cas. Abahssain et al. [24] en 2010 au Maroc ont inclus 403 femmes, Hickey et al. [25] en 2009 en Australie avaient une taille de l'échantillon à 1500 cas, Ayadi et al. [19] en 2008 en Tunisie ont analysé 178 cas de cancers du sein. Ce type d'échantillonnage plus judicieux que dans notre étude a été possible grâce à des études de cohorte d'environ deux ans. Cependant, la faible taille de l'échantillon limitant ainsi l'extrapolation des données épidémiologiques à l'échelle nationale n'affecte nullement la qualité de cette étude qui nous est fondamentale. En effet, Affane et al. [26] en 2004 au Maroc, avait fait également une

étude similaire au notre, avec une faible taille d'échantillon (43 cas), de même que Coulibaly et al. [18].

Les critères de jugement ont permis de comparer les résultats obtenus selon les recommandations internationales. En effet, plusieurs études réalisées sur la classification moléculaire du cancer du sein par méthode immunohistochimique ont utilisé les mêmes critères de jugement. Abahssain et al. [24] en 2010 au Maroc, Ayadi et al. [19] en 2008 en Tunisie ont fait usage des mêmes critères de jugement pour l'interprétation des résultats d'immunohistochimie dans la classification moléculaire du cancer du sein corrélées aux paramètres clinico-pathologiques.

Le cancer du sein est l'apanage des femmes de moins de 65 ans selon l'OMS (Globocan 2012 [27]. L'âge au moment du diagnostic du cancer du sein est un facteur pronostique très important [28]. Ainsi, l'âge de nos patientes était compris entre 22 et 79 ans. Ceci est en accord avec de nombreuses autres études selon lesquelles l'âge se situe également entre la troisième et la huitième décennie de la vie [29, 30, 31, 32], mais ceci est en contradiction avec certains rapports selon lesquels la limite inférieure correspond à la deuxième décennie de la vie [33, 34, 35] et ceux dont la limite inférieure correspond à la quatrième décennie [36]. Dans de nombreuses études en Afrique et en Asie, l'âge au diagnostic rapporté est environ 10 ans inférieur aux valeurs en Europe et en Amérique [37, 38, 29]. Dans cette étude, la moyenne d'âge a été de 48,7±13,7 ans. Cette découverte est similaire à plusieurs études menées en Afrique [38, 39, 35, 21] et au Moyen-Orient [40]. Cependant, l'âge moyen de nos patientes est différent de celui des pays développés [41, 42], où le cancer du sein survient généralement à un âge avancé ou à la période post-ménopausique. L'âge médian de cette étude a été de 48 ans et on notait un pic d'incidence dans la tranche d'âge de 40-49 ans avec 25%. Ces données étaient comparables à celles rapportées dans la littérature internationale notamment celles observées au Maroc par Affane et al. [26] qui avait un âge moyen de 45 ans et celles observées par Darré et al. [43] au Togo, Fouad et al. [23] au Maroc, Ayadi et al. [19] en Tunisie qui avaient respectivement un âge moyen de 49,7 ans, 45 ans et de 51,5 ans. Miampika Mokoko, dans une étude portant sur « Cancer du sein : profil phénotype du Ki67 et des récepteurs hormonaux chez la femme », Thèse de doctorat en médecine, soutenue publiquement à la Faculté des sciences de la santé,

Brazzaville, 2012, N°921, 150 [44] rapportait un âge moyen de 44,9±15,3 ans.

Des recherches ont révélé que les groupes d'âge inférieur des patientes atteintes d'un cancer du sein étaient associés à des antécédents familiaux de cancer du sein [45]. Dans notre étude, seuls quelques cas (4,2%) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Les suspects moléculaires connus chez les patientes atteintes d'un cancer du sein familial sont BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, CHEK2 et ATM [46], qui seront probablement les futurs domaines de recherche à traiter dans l'avenir; sinon, il n'existe actuellement aucune preuve permettant de relier ces gènes à nos cas de cancer du sein ayant des antécédents familiaux. En d'autres termes, dans notre série, les antécédents familiaux de cancers du sein ont semblé ne pas avoir de lien significatif avec la survenue d'un cancer du sein ; la quasi-totalité (95,8%) de la population d'étude n'a eu aucun antécédent familial de cancer du sein.

Dans cette étude, 45,8% des cancers ont intéressés le sein droit contre 43,8% pour le sein gauche, cette différence peut s'expliquer par la pratique d'allaitement. La localisation bilatérale a concerné 10,4% de nos patientes. Nos résultats ont été corroborés avec ceux de Darré et al. [43] en 2013 au Togo, qui rapportait 46,22% de localisation droite et 44,89% de localisation gauche et 8,89% les deux seins. Par contre ils ont été différents de ceux des autres auteurs, à l'image de Meye et al. [47] qui ont rapporté 64,9% de cancers du sein siégeant à gauche et Traoré et al. [48] ont rapporté 62,9% de cancers du sein localisés à gauche.

Le diagnostic de certitude a été posé par l'histologie dans tous les cas. Ainsi dans notre série, nous avons recensé 73% de carcinome infiltrant de type non spécifique et 21% de carcinome lobulaire infiltrant de l'ensemble des carcinomes invasifs de notre travail. Ceci est en accord avec les investigations histologiques sur le cancer du sein dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire en Afrique et en Asie [17]. Fouad et al. [23] sur 335 cas de carcinomes étudiés pour l'établissement de la classification moléculaire ont noté respectivement 88% de carcinome infiltrant de type non spécifique, 3,9% de carcinome lobulaire infiltrant. Jovicié et al. [49] sur 80 cas de carcinomes mammaires pour l'établissement d'un statut des récepteurs hormonaux ont noté 47,5% de carcinome infiltrant de type non spécifique et 22,5% de

carcinome lobulaire infiltrant. Priti et al. [50] ont rapporté des pourcentages de 81,75% pour le carcinome infiltrant de TNS et 9,76% de carcinome lobulaire infiltrant. Darré et al. [43] ont rapporté sur 450 cas de cancers du sein, 73,16% de carcinome infiltrant de type non spécifique suivi de 7,3% de carcinome lobulaire infiltrant.

Dans cette série, l'évaluation du grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) avait permis de noter un grade II dans 47,5% suivi du grade III dans 30% et du grade I dans 22,5%. Miampika [44] dans une thèse rapportait 52,4% du grade SBR sur une étude de 21 cas portant sur les récepteurs hormonaux et le Ki67. Dunnwald [51] dans une série portant sur l'évaluation du statut des récepteurs hormonaux et le pronostic de ces différentes tumeurs en fonction de la positivité ou de la négativité des récepteurs rapportait 49,3% de cancers du sein au grade II. Darré et al. [43] rapportaient 54,67% de cancers du sein de grade II, 34,95% de grade III et 10,38% de grade III sur 289 cas. Stierer et al. [52] sur 299 carcinomes du sein rapportaient 163 carcinomes au grade II soit 54,51%. Nos données sont semblables à ceux de la littérature avec une prédominance du grade II. En revanche, le type histologique et le grade tumoral ont des implications pronostiques et prédictives insuffisantes et une utilité clinique limitée [21]. Par conséquent, il est utile de déterminer les statuts RO, RP et Her2 par la technique d'immunohistochimique pour choisir leur traitement et évaluer la survie des patientes.

Dans cette étude, 65% des patientes exprimaient les récepteurs à œstrogènes. Ce résultat se rapprochait de celui décrit dans la littérature notamment Ayadi et al. [19] et Fouad et al. [23] qui rapportaient respectivement 59,4% et 55,5%. Ce résultat a semblé également correspondre à celui obtenu dans une étude française réalisée par Vincent et al. [53] qui rapportaient 68% le taux de RO. Par contre, Miampika [44] en 2012 dans une thèse de doctorat en médecine soutenue publiquement à la Faculté des Sciences de la Santé du Congo portant sur 21 cas de cancers du sein rapportait 61,9% qui exprimaient le RO.

Dans cette série de 40 cas, 47,5% des patientes exprimaient les RP. Ce résultat correspondait à celui de Miampika [44] qui était de 47,6%. Ayadi L. et al. dans une étude portant sur la corrélation de l'expression de l'HER2 et les paramètres cliniques dans les carcinomes mammaires en Tunisie [19] rapportaient

52,3%. Fouad A. et al. [23] avaient OBTENU 64,5% de patientes exprimant les RP.

Lors de notre étude, nous avons obtenu 37,5% de patientes HER2 positifs. Nos résultats corroborent avec ceux de la littérature internationale notamment ceux obtenus par Ayadi L [19] et Fouad A [23] qui rapportaient respectivement 26% et 27,5%. Affane et al. [26] avaient conclu à des taux plus élevés à 53%.

Le profil moléculaire a été obtenu à l'issue des résultats des récepteurs hormonaux et du HER2. Ainsi, dans notre série, nous avons obtenu 45% des cancers qui sont du groupe Luminal A, 27,5% Luminal B, 10% HER2 positif et 17,5% des cancers du sein du groupe Triple négatif. Fouad et al. [23] rapportaient une prédominance du groupe Luminal A, avec 54,3% des cancers du sein, 16% du groupe luminal B, 11,3% du groupe HER2 et 18,3% étaient Triple négatif. Affane et al. [26] avaient obtenu 27% de cancers du sein qui sont du groupe Luminal A, 21% Luminal B, 31% HER2 positif et 21% de cancers du sein étaient du groupe Triple négatif. Par contre, Aloulou et al. [54] en 2013 dans une étude rétrospective de 130 cas dans la détermination du profil moléculaire du cancer du sein rapportaient 30,8% des cancers du groupe Luminal B, 6,9% Luminal A, 36% HER2+ et 6,9% Luminal A.

Dans cette étude, il n'a pas été noté de différence statistiquement significative dans la corrélation entre la classification moléculaire et l'âge ($p=0,4509$). Cependant, on a remarqué une prédominance de la tranche d'âge de 40 à 49 ans de 25% dont 15% de luminal A.

Dans cette série, le croisement entre le profil moléculaire et le type histologique n'a dégagé aucune différence statistiquement significative ($p=0,7530$). L'on a noté dans tous les groupes moléculaires une prédominance de carcinome infiltrant de type non spécifique. Le groupe HER2+ était constitué exclusivement de carcinome infiltrant de type non spécifique.

En corrélant le profil moléculaire et le grade SBR, le groupe Luminal A renferme le plus haut taux de grade histologique II et le plus faible taux du grade histologique III alors que les Triples Négatif ont un taux élevé de grade histologique III. Le croisement entre le profil moléculaire et le grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson dans notre série a dégagé une différence statistiquement significative ($p=0,0154$). Ces résultats sont proches

à ceux de Fouad et al. En effet, Fouad et al. [23] dans leur étude sur la classification moléculaire du cancer du sein au Maroc rapportaient que le groupe Luminal A renferme le plus haut taux de grade histologique I (18,8%) et le plus faible taux du grade histologique III (24,3%) alors que les triples négatifs ont un taux élevé de grade histologique III (52,2%) et une faible proportion de grade I (5,3%).

CONCLUSION

Les cancers du sein dans la ville de Pointe-Noire sont dominés par le carcinome infiltrant de type non spécifique (CTNSP) et le grade II de Scarff Bloom Richardson.

Le profil moléculaire lumina A majoritaire dans notre population d'étude est en faveur d'une prise en charge thérapeutique par hormonothérapie. La technique d'immunohistochimie sur coupe en paraffine s'insère dans la détermination de ce profil moléculaire en permettant un meilleur choix thérapeutique devrait être mis en œuvre dans les différents centres de prise en charge au Congo.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la réalisation de cette étude. Les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca cancer j clin* 2018;0:1–31
- Aloulou S, Mahfoudi A, Omrani A, Khouchani M. Facteurs liés au diagnostic tardif du cancer du sein: expérience du CHU Mohammed VI Marrakech. *Pan African Medical Journal* 2015; 21:162.
- Sahraoui G, Khanchel F, Chelbi E. Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *Pamj* 2017; 26(11): 1-7.
- Engbang J, Essome H, Koh V, Simo G, Essam J, Mouelle A et al. Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: à propos de 3044 cas. *Pan African Medical Journal* 2015; 21:242.
- Nsonde Malanda J, Nkoua Mbon JB, Nkoua Epala B, Peko J.F, Gombe Mbalaza C. et al. Douze ans de travail du registre du cancer Brazzaville. *Bull Cancer* 2013; 100 (2):135-9.
- Wu Y, Sarkissyan M, and Vadgama JV. Epithelial-Mesenchymal Transition and Breast Cancer. *J. Clin. Med* 2016; 5(13): 1-18.
- Ozkavruk Eliyatkin N, Aktas S, Zengel B, Postaci H, Uslu A, Yagci A. Molecular subtyping of breast cancer patients with long time follow up and its prognostic value on survival: a single center analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(6):11526-11533.
- Lamy PJ, Romieu G, Rouanet P, Jacot W. Classification moléculaire des cancers du sein: utilité en clinique. *Méd Nucl* 2010; 32-43.
- Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010; 4 (3): 192-208.
- Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of oestrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract/Am Soc Clin Oncol* 2010; 6:195–7.
- Adebamowo, CA, Famooto, A, Ogundiran, TO, Aniagwu, T, Nkwodimmah, C, Akang E et al. Immunohistochemical and molecular subtypes of breast cancer in Nigeria. *Breast Cancer Res Treat* 2008. 110(1): 183–188.
- Dickens C, Duarte R, Zietsman A, Cubasch H, Kellett P, Schüz J, Kielkowski D, McCormack V et al. Racial comparison of receptor-defined breast cancer in Southern African women: Subtype prevalence and age - Incidence analysis of nationwide cancer registry data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(11):2311–21.
- Singh M, Zhang L, Song D, Gong Y, Adams S, Ross DS, et al. Distinct breast cancer subtypes in women with early-onset disease across races. *Am J Cancer Res* 2014; 4:337–52.
- Weigelt B, Baehner F, Reis-Filho J. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: A retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010; 220: 263-280.
- Abramson V, Lehmann B, Ballinger T, Pietenpol J. Subtyping of triple-negative breast cancer: Implications for therapy. *Clin Cancer Res* 2015; 121: 8-16.
- Morikawa A, Henry N. Palbociclib for the treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3591-3596.
- Shenkutie B, Mekonnen Y, Seifu D, Abebe E, Ergete W, Damie A et al. Biological and Clinicopathological Characteristics of Breast Cancer at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *J Cancer Sci Ther* 2017; 9:12
- Coulibaly J, Effi A, Horo G, Diabate A, Mbra K et al. Hormonal status and overexpression of HER2 in breast cancer, Cancerology department of Treichville UHC. Preliminary results. *Bull Cancer* 2008; 95(9): 799-803.
- Ayadi L, Khabir A, Amouri H, Karray S, Dammak A et al. Correlation of HER2 over expression with clinicopathological parameters in Tunisian breast carcinoma. *Word J Surg Oncol* 2008, 6: 112.
- Omoruyi K, Nnoli M, Ebughe G, Irabor G, Okoligwe Z et al. Immunohistochemical profile of breast carcinoma in university of Calabar teaching hospital, Calabar, south-south Nigeria. *Med. Res. Chron* 2018; 5 (1) : 57-70.
- Effi A, Nguissan A, Baumaney S, Kouadio Di, Zie C and Kouyate M. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in breast cancer: relationship with clinicopathologic factors in 302 patients in Ivory Coast. *BMC Cancer* 2017; 17:115.
- Senga A, Haj-Mukhtar N, Elhaj A, Bedri S, Kantelhardt E et al. Immunohistochemistry defined subtypes of breast cancer in 678 Sudanese and Eritrean women; hospitals based case series. *BMC Cancer* 2017; 17:804.
- Fouad A, Yousra A, Kaoutar Z, Omar EM, Afaf A, Sanae B. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. *Pan Afr Med J* 2012; 13: 91.
- Abahssain H, Lalya I, El M'Rabet FZ, Ismaili N, Razine R, Tazi MA et al. Breast cancer in Moroccan

- young women: a retrospective study. *Bio Med Central* 2010; 3: 286.
25. Hickey M, Peate M, Saunders C, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update* 2009; 15(3): 323-339.
 26. Affane M, Aloulou S, Eroui M, Elomrani A, Khouchani M. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et moléculaires du cancer du sein inflammatoire. *Researchfr* 2014, 1: 835.
 27. Torre L, Siegel R, Ward E, Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA*. 2015; 65(2): 87-108.
 28. Rauh C, Gass P, Heusinger K, Haeberle L, Jud SM, Hein A et al. Association of Molecular subtypes with breast cancer risk factors: a case-only analysis. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24(6):484-90.
 29. Gukas I, Girling A, Mandong B, Prime W, Jennings B, Leinster SJ. A comparison of Clinicopathological Features and Molecular Markers in British and Nigerian Women with Breast Cancer. *Clin Med Oncol* 2008; 2:347-51.
 30. Forae GD, Nwachokor FN, Igbe AP. Histopathologic profile of breast cancer in an African population. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4(3):369-73.
 31. Nwafor C, Keshinro S. Pattern of hormones receptor and Human epidermal growth factor 2 status in sub-sahara breast cancer cases: Private Practice experience. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2015; 18(4):553-58.
 32. Ebughe G, Ekanem I, Omoronyin O, Nnoli M, Nwagbara V, Udosen J et al. Age-specific incidence of breast cancer in Calabar, Nigeria. *International Journal of Tropical Disease and Health* 2016; 16(4):1-12.
 33. Ihekwa F. Breast Cancer in Nigerian Women. *Br J surg* 1992; 79(8):771-75.
 34. Anyanwu SNC. Temporal Trends in breast cancer presentation in the third world. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27(1): 17.
 35. Galukande M, Wabinga H, Mirembe F, Karamagi C, Asea A. Molecular breast cancer subtypes prevalence in an indigenous subsahara African population. *The Pan African Medical Journal* 2014; 17:249.
 36. Irianiwati W, Dwianingsih E, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathologic features of Indonesian breast cancer with different Molecular subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(15): 6109-13.
 37. Abdulrahman G, Rahman G. Epidemiology of breast cancer in Europe and Africa. *J Cancer Epidemiol* 2012; 6(10):01-05.
 38. Huo D, Ikpatt F, Khramtsov A, Dangou JM, Nanda R, Dignam J et al. Population differences in breast cancer: Survey in indigenous African women reveals over representation of riplegenegative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:4515-21.
 39. Ohehe-Yeboah M, Adjei E. Breast cancer in Kumasi, Ghana. *Ghana Med J* 2012; 46(1):8-13.
 40. Abulkhair O, Saghir N, Sedky L, Saadedin A, Elzahwary H, Siddiqui N et al. Modification and implementation of NCCN guidelines on breast cancer in the Middle East and North Africa region. *J Natl ComprCancNetw* 2010; 8(3):8-15.
 41. Goss P, Ingle J, Martino S, Robert N, Muss H, Piccart M, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19):1793-802.
 42. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
 43. Darré T, Amégbor L, Sonhayé L, Kouyate M, Aboubaraki A, N'timo B et al. Profilhisto-épidémiologique des cancers du sein à propos de 450 cas observés au CHU de Lomé. *Med Afr Noire* 2013; 60: 53-58.
 44. Miampika S. Cancer du sein: profilphénotypique du Ki67 et des récepteurshormonaux chez la femme. Thèse de doctoratenmédecine, Brazzaville 2012, N°921, 150.
 45. Ghiasvand R, Adami H, Harirchi I, Akrami R, Zendehtel K. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? *BMC Cancer* 2014; 14: 343.
 46. Holstege H, Horlings H, Velds A, Langerod A, Børresen-Dale L et al. BRCA1-mutated and basal-like breast cancers have similar aCGH profiles and a high incidence of protein truncating TP53 mutations. *BMC cancer* 2010; 10: 654.
 47. Meye J, Belemboago E, Ngomo K, Nienge S. Le cancer du sein chez la femme à Libreville. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Abstracts VIIème congrès des sociétés africaines de gynécologie et d'obstétrique. Mali 2003.
 48. Traoré L. Le cancer du sein dans le service de chirurgie à l'hôpital national du Point G: Aspects cliniques et thérapeutiques. *Méd Afr Noire* 2005; 48(9): 135-150.
 49. Jovicić-Milentijević M, Ilić R, Katić V, Zivković V. Correlation of steroid hormone receptor status with histological and nuclear grading in breast carcinoma. *J Buon* 2004; 9(2): 173-7.
 50. Priti L, Lee K, Tan M and Beiyun C. Correlation of HER2 status with estrogen and progesterone receptors and histologie features in 3655 breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 541-546.
 51. Dunnwald L, Mary A and Christopher I. Hormone receptor status, tumor characteristics and prognosis: a prospective cohort of breast cancer. *Res* 2007; 9(1): 6.
 52. Stierer M, Harald R, Hanns H, Jurgen S, Heinz T. Company immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer correlation of histopathology and prognostic factors. *Annals of surgery* 218; 1: 13-21.
 53. Vincent-Salomon A, Rousseau A, Jouve M, Beuzeboc P, Sigal-Zafrani B et al. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004; 40 :1502-8.
 54. Aloulou S, Belgadi S, Saadi Z, Khouchni M. Profilmoléculaire du cancer du sein: étude rétrospective de 130 cas. *Cancer Radiol*, 24ème Congrès national de la société française de radiothérapie oncologique (SFRO). 2013; 17 (5-6): 613-4.