

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Alimentaires
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : Nutrition et diététique humaine
Filière : Sciences Alimentaires
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Thème :

La relation entre la carence en vitamine D et le cancer du sein

Présentée par :

FLITA Ikram

MOUMENE Amira

Devant le jury composé de :

Mme Kadri.F	MCB	USDB1	Présidente
Mr Louni.S	MAA	USDB1	Examinateur
Mme Guessaibia.N	MCA	USDB1	Promotrice
Mme Caid.N	Professeur	USDB1	Co-promotrice

Remerciements

Avant toute chose, **nous remercions Dieu**, pour nous avoir accompagnées tout au long de ce parcours, et pour nous avoir donné la force, la patience et la persévérence nécessaires à l'aboutissement de ce mémoire.

Nous remercions sincèrement **Madame Guessaibia**, notre promotrice, pour son accompagnement, ses conseils et sa disponibilité tout au long de ce travail. Sa rigueur scientifique et ses encouragements constants ont été d'une grande importance dans l'aboutissement de cette recherche.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude au Professeur **Caïd**, notre Co-promotrice pour son aide, sa contribution, et d'avoir accepté de participer à l'encadrement de ce travail.

Nous remercions également **Madame Kadri** la présidente du jury, pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de juger ce travail, ainsi que pour ses remarques pertinentes et ses conseils précieux qui ont contribué à l'enrichir.

Nous adressons aussi nos sincères remerciements à **Monsieur Louni**, notre examinateur, pour l'intérêt porté à notre mémoire, sa bienveillance et ses observations constructives.

Nous tenons à remercier le **laboratoire de Ould Rouis**, pour leur accueil et leur collaboration dans la réalisation de notre étude plus précisément **docteur Ould Rouis** d'avoir accepté de nous accueillir, et **Docteure Samhi** pour son intervention qui a facilité notre accès au laboratoire Ould Rouis.

Nous remercions **Madame la Docteure Gherbi** pour son accueil au sein de son laboratoire **Gherbi Lab** et pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée en facilitant l'accès aux données nécessaires à notre étude.

Nous remercions également **Monsieur le Docteur Youssfi** pour son aide et pour nous avoir facilité l'accès au laboratoire de l'hôpital **EPH Bachir Mentouri -KOUBA-**.

Nous remercions du fond du cœur **les participantes** et surtout **les patientes** mille mercis pour toutes les femmes et **les gardes malades** qui ont accepté à participer à cette étude.

Un merci a l'**équipe médicale** de CHU Frantz Fanon –BLIDA-.

Enfin un merci particulier à **nos familles, nos proches et collègues**, pour leur soutien moral, leur patience, leurs encouragements constants et leur amour indéfectible, sans lesquels ce mémoire n'aurait pu voir le jour.

Dédicace

Ma dédicace à toi est exceptionnelle, mon dédicace est à la plus belle femme au monde, **à ma maman Faiza**. Celle qui mérite le plus d'être là aujourd'hui pour voir sa petite fille enfin diplômée, pour voir son propre réussit car si j'ai atteint mon objectif c'est grâce à maman, ses efforts et sa patience. Malheureusement tu n'es plus là mais tu vis dans mon cœur jusqu'à l'infinie.

« Tu s'êtes victime pour le cancer est mon travail est consacré pour sauver d'autres vies et d'autres mamans..»

اللهم أجعل جنة الخلد تحتضن أرواحاً طاهرة رحلت عنا اللهم ارحم موتاناً وموتي المسلمين واجمعنا بهم في الفردوس الأعلى من الجنة.

À **mon père Yacine** le meilleur papa au monde, l'héro de ma vie et le plus fort homme que j'ai vu .Merci pour ta patience, ta tendresse et tes énormes efforts pour mon bien être. T'étais à la hauteur je t'aime papa.

À **Lamia** ma grande sœur, mon ami, et ma deuxième mère qui est toujours là pour me couvrir de gestes tendres et de tes sacrifices et ta générosité sans limite. Ta présence est un cadeau précieux dans ma vie.

À **Radia** la magnifique sœur avec le plus beau sourire au monde. Merci infiniment pour ta présence et ton soutien, que dieu te protège pour nous.

À **Sihem** mon âme sœur avec qui j'ai partagé tant de souvenirs, heureux comme difficiles, et qui reste à mes côtés dans chaque étape de ma vie, merci pour ta présence et ton écoute.

À mes nièces **Yacine, Riad et Anes**. Mes neveux **Hadil et Serine**.

À mes frères **Hamza, Islem et Zaki**.

À **Ahlam** « my keeper » qu'elle était présente à chaque fois et chaque instant que j'ai la besoin et à **Wissem** ma moitié qui a ajouter le charme à mes jours .Merci d'être la mes chères copines merci pour votre amour inconditionnel.

À **Amira** ma chère binôme, merci pour ton soutien, ta patience tout au long de cette aventure. Le défit a été plus facile avec toi, merci pour ta confiance et ton amitié précieuse.

À **mes chères patientes** et les femmes courageuses qui ont accepté de participer à cette étude malgré l'épreuve de la maladie, je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mon respect. Votre force, votre confiance et votre témoignage donnent un sens précieux à ce travail.

À **mes parents**, Pour une vie entière consacrée à notre bien-être, pour vos sacrifices silencieux et votre amour inépuisable. Tout ce que je suis, je vous le dois. Ce mémoire est une modeste trace de ma gratitude éternelle.

À ma maman, pour ta force silencieuse, pour ton amour constant, même dans les jours fragiles, Tu as été ma lumière, même quand la tienne vacillait.

À mon père, pour ta force tranquille et ton dévouement sans limites, pour tout ce que tu as offert sans jamais rien attendre, et pour ne nous avoir jamais privés de quoi que ce soit, sauf peut-être de ton épuisement.

À **Assia**, ma grande sœur, ma deuxième maman, celle qui m'a tenue la main quand la vie semblait trop grande, tu es cette **présence forte et discrète**, cette guerrière au cœur tendre qui ne se plaint jamais, même quand elle porte trop. Tu es là dans les silences, dans les urgences, dans les moments simples comme dans les tempêtes, ta force, ta patience et ton amour inconditionnel m'inspirent chaque jour.

À **Rania**, Pour ton cœur généreux, ton amour sans conditions, et ta manière unique de prendre soin des autres sans jamais te trahir toi-même. Tu es de celles qu'on admire en silence : **authentique, vraie, et fière d'être qui tu es**, même quand le monde autour essaie de te faire douter. Tu n'as jamais laissé les autres éteindre ta lumière, ni affaiblir la force de ton caractère, merci d'exister avec tant de vérité.

À mes neveux **Hssisen** et **Jawad**, et à ma nièce **Nada**, la joie de la maison, notre source de lumière et d'espoir. Vous remplissez nos vies d'une énergie pure, de rires sincères et d'un amour que rien n'égale. Vous avoir dans nos vies est l'un des plus beaux cadeaux que Dieu nous ait offerts.

À ma famille élargie, amis et connaissances , À ceux qui sont encore parmi nous, et à ceux qui nous ont quittés, mais dont la mémoire continue d'éclairer nos pas, votre amour, visible ou invisible, m'a portée plus que vous ne le saurez jamais.

À **Safia**, Ma meilleure amie, même si le temps et la distance nous tiennent parfois éloignées, tu restes toujours présente dans mes pensées et dans mon cœur, ton amitié traverse les silences et les jours chargés, merci d'être cette âme fidèle, toujours là, même sans être là.

À **Ikram**, Ma binôme de cœur et de force, avec qui chaque étape de ce parcours a pris un sens particulier, merci pour ta patience, ton engagement, et ta capacité à transformer la fatigue en fous rires, et les difficultés en défis à relever à deux, ta présence m'a soutenue plus que tu ne l'imagines. Ce travail porte aussi ton empreinte, car rien de tout cela n'aurait été pareil sans toi.

À **toutes les femmes atteintes de cancer du sein**, ce mémoire vous est dédié, humblement, en hommage à votre force, votre patience et votre lumière, même dans les

jours les plus sombres. Puisse la recherche avancée pour vous soulager, vous accompagner, et vous redonner tout ce que la maladie a voulu vous prendre.

À la Palestine, terre de souffrance et de courage, À celles et ceux qui luttent chaque jour pour vivre, pour rester debout, pour exister dignement malgré l'injustice et la douleur. Que ce modeste travail soit aussi une pensée, une prière, et un hommage silencieux à **votre force inébranlable**, à votre espoir qui ne s'éteint jamais, même sous les décombres.

Enfin, à **moi-même**, Pour avoir tenu bon malgré les épreuves, et compris que la vraie valeur d'un projet réside autant dans le chemin parcouru que dans le résultat atteint.

MOUMENE Amira

Résumé

Le cancer du sein constitue le premier cancer chez la femme à l'échelle mondiale. Plusieurs études ont suggéré un lien possible entre la carence en vitamine D et l'apparition ou la progression de cette pathologie. Dans ce contexte, notre travail vise à évaluer l'association entre le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), forme circulante de la vitamine D, et la présence d'un cancer du sein chez la femme.

Il s'agit d'une étude cas témoin menée sur un échantillon de patientes atteintes de cancer du sein, comparées à un groupe de femmes saines. Un questionnaire structuré a permis de recueillir les informations sociodémographiques, ainsi que le mode de vie des participantes. Le dosage de la vitamine D sérique a été effectué à l'aide de trois automates différents : le premier était le Cobas (Roche) utilisant une technique basée sur l'électro chimiluminescence (ECLIA), le deuxième le Vidas (BioMérieux) utilisant une méthode d'enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA) à lecture fluorescente enzymatique, tandis que le Snibe (Maglumi) utilise la chimiluminescence (CLIA), basée sur une immuno-analyse compétitive. Les résultats ont montré que les patientes présentaient des taux significativement plus bas de 25(OH)D que les témoins ($p < 0,05$). Ces résultats sont en cohérence avec plusieurs études régionales, notamment en Tunisie et en Égypte, mais restent en partie contestés par certaines recherches internationales de plus grande envergure. Notre étude souligne ainsi l'intérêt potentiel de la vitamine D comme bio marqueur de risque ou de pronostic, tout en mettant en évidence la nécessité de travaux complémentaires pour confirmer et préciser ce lien.

Mot clés: Vitamine D, carence, Cancer du sein, Cas-témoin, Bio marqueurs.

Abstract

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide. Several studies have suggested a possible link between vitamin D deficiency and the occurrence or progression of this disease. In this context, our study aims to evaluate the association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and the presence of breast cancer in women. This is a case-control study conducted on a sample of female breast cancer patients compared to a group of healthy women. A structured questionnaire was used to collect sociodemographic information as well as participants' lifestyle habits. Serum vitamin D levels were measured using three different analyzers: the first was the Cobas (Roche), which uses an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) technique; the second was the Vidas (BioMérieux), which uses an enzyme-linked fluorescent assay (ELFA); and the Snipe (Maglumi), which uses a chemiluminescence immunoassay (CLIA) based on a competitive immunoassay. The results showed that patients had significantly lower levels of 25(OH)D compared to the controls ($p < 0.05$). These results are consistent with several regional studies, notably in Tunisia and Egypt, but remain partially contested by some larger-scale international research. Our study thus highlights the potential interest of vitamin D as a risk or prognostic biomarker, while emphasizing the need for further studies to confirm and clarify this link.

Key words: Vitamin D, Breast cancer ,Deficiency, Case-control study, Biomarker.

الملخص

يُعد سرطان الثدي السرطان الأول لدى النساء على مستوى العالم. وقد اقترحت العديد من الدراسات وجود رابط محتمل بين نقص فيتامين D وظهور هذا المرض أو تطوره. وفي هذا في (D(OH)السياق، يهدف عملنا إلى تقييم العلاقة بين مستوى 25-هيدروكسي فيتامين D 25 تُعد هذه دراسة حالة-شاهد، أُجريت على عينة من الدم وجود سرطان الثدي لدى النساء مريضات مصابات بسرطان الثدي، بالمقارنة مع مجموعة من النساء السليمات. تم جمع المعلومات الاجتماعية والديموغرافية ونمط الحياة للمشاركات من خلال استبيان مُنْظَم. تم قياس الذي (Cobas (Roche) مستوى فيتامين D في الدم باستخدام ثلاث أجهزة تحليل مختلفة: الأول Vidas ، والثاني (ECLIA) يعتمد على تقنية التحليل المناعي بالكيمياء الكهربائية الضيائية ، والثالث (ELFA) الذي يستخدم طريقة التحليل المناعي الفلوري المرتبط بالإنzym (BioMérieux) Snibe (Maglumi) بناءً على التحليل (CLIA) الذي يعتمد على التحليل المناعي بالكيمياء الضيائية (CLIA) أظهرت النتائج أنّ المريضات يُعانين من مستويات أقل بشكل ملحوظ من .المناعي التنافسي وهذه النتائج تتماشى مع عدة دراسات إقليمية خاصةً في (p < 0.05) مقارنة بالشاهد D(OH)25 وُيُبرَز تونس ومصر، لكنها تبقى محل جدل جزئي من قبل بعض الأبحاث الدولية واسعة النطاق دراستنا بذلك الأهمية المحتملة لفيتامين D كواسم حيوية (مؤشر حيوي) لمخاطر الإصابة أو التنبؤ بتطور المرض ، مع التأكيد على ضرورة إجراء المزيد من الأبحاث لتأكيد وتوضيح هذا الرابط.

الكلمات المفتاحية: فيتامين D، سرطان الثدي، نقص، دراسة حالة-شاهد، مؤشر حيوي.

Table des matières

Table des matières

Liste des tableaux.....	11
Liste des figures.....	12
Liste des abréviations.....	13
Introduction	1
<i>Chapitre I: Généralités sur la vitamine D et le cancer du sein.</i>	3
I.1 La vitamine D :.....	3
I.1.8 Toxicité e la vitamine D :.....	1
I-2 Cancer du sein :.....	1
I - Dans le monde :	1
II -En Algérie :	1
3. Chapitre II: matériels et méthodes.	1
1.Type d'étude :	1
2. Population d'étude :.....	1
3. Matériel biologique et échantillonnage du sang :.....	2
4. Méthode :.....	2
5.1.1.2.1 Principe de la méthode (ELFA) :	2
5.1.1.2.2Étapes du dosage de la vitamine D dans Vidas :	2
1) Préparation et chargement :.....	1
2)Libération de la vitamine D :.....	1
3) Réaction immunologique compétitive :.....	1
4)Lavage :	1
5) Ajout du substrat (MUP) :	1
6) Détection et lecture :	1
5.3.1 Les normes de concentration :.....	1
5.3.2 Normes techniques :	1
5.3.3 Normes de qualité des laboratoires :	1
5.3.4 Normes de conservation et manipulation :.....	1
6. Outils de collecte de données :	2
7. Analyses Statistiques :	2
Chapitre III: Résultats et discussion.....	1
60 % des répondants ont choisi « Oui »......	1
40 % ont choisi « Non ».....	1
<i>Discussion</i>	2
Conclusion.....	1
<i>Références</i>	1

Liste des tableaux

Tableau I : Contenu en vitamine de certains aliments.....	04
Tableau II : Quantité de vitamine D ajoutée en aliments enrichis	05
Tableau III : Toxicité de la vitamine D	12
Tableau Iv : Corrélation entre les principaux oncogènes et les types de cancers associés.....	17
Tableau v : valeurs de références de la concentration de la 25 hydroxy-vitamine D.....	29

Liste des figures

Figure 01: structures biochimiques de la vitamine D2 et D3.....	03
Figure 02: synthèse de la vitamine D3	06
Figure 03 : Mécanisme d'action nucléaire du récepteur de la vitamine D (VDR-RXR).....	08
Figure04 : métabolisme de la vitamine D3	10
Figure 05: l'anatomie du sein dans le cas normal et le cas d'un carcinome	14
Figure 06: taux d'incidences et de mortalités par région	15
Figure 07: cancer des femmes (sein) dans le monde	15
Figure 08: Distribution de cancer du sein (Algérie et pays occidentaux)	16
Figure 09: représentation des cancers du sein in situ et infiltrant	18
Figure 10: illustration schématique d'un immunocapteur électronique pour l'analyse d'échantillons de sérum de vitamine D3	27
Figure 11: schémas des deux techniques ELFA et ECLIA	27
Figure 12 : schéma de technique de CLIA	28
Figure 13 : Répartition de l'âge	32
Figure 14: Graphe croisé de taux de vitamine D selon l'âge	33
Figure 15: valeurs de référence de l'indice de masse corporelle	34
Figure 16: Graphe de répartition selon IMC	35
Figure 17: Graphe croisé de taux de vitamine D selon IMC	36
Figure 18: Répartition des antécédents familiaux de cancer du sein chez les femmes atteintes (C.S) et non malades (N.M).....	37
Figure 19: Répartition de consommation des contraceptifs	39
Figure 20: Histogramme du bilan rénal	39
Figure 21: répartition selon le bilan hépatique	41
Figure 22: Répartition de la consommation hebdomadaire d'œufs chez les femmes atteintes (C.S) et non malades (N.M)	42
Figure 23: Répartition de la consommation mensuelle des champignons chez les femmes atteintes (C.S) et non malades (N.M)	43
Figure 24: Comparaison de la consommation mensuelle des poissons gras entre femmes saines et atteintes	45
Figure 25: Histogramme de la prise de suppléments de la vitamine D	47
Figure 26: Fréquence hebdomadaire d'exposition au soleil chez les femmes saines (N.M) et les femmes atteintes de cancer du sein (C.S).....	48
Figure 27: Durée d'exposition quotidienne au soleil chez les femmes saines et atteintes du cancer du sein (min/jour).....	49
Figure 28: parties du corps exposées ai soleil chez les femmes saines et atteintes du cancer du sein (V/V+M/V+M+J)	51

Figure 29: Utilisation de la crème solaire chez les femmes et saines atteintes de cancer du sein	52
Figure 30: Consommation d'aliments enrichis en vitamine D chez les femmes saines et atteintes du cancer du sein	54
Figure 31: Nature de l'environnement professionnel (intérieur et extérieur) chez les femmes saines et atteintes du cancer du sein	55
Figure 32: répartition des contraceptifs.....	57
Figure 33: Répartition de vit-D selon cancéreuse et saines.....	59

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique : Support de l'information génétique chez les êtres vivants.

BCL2 : B-cell lymphoma 2 : Protéine régulatrice de l'apoptose, souvent impliquée dans les cancers.

BRCA1 : Breast Cancer gene 1 : Gène suppresseur de tumeur associé au cancer du sein et de l'ovaire héréditaires.

BRCA2 : Breast Cancer gene 2 : Gène suppresseur de tumeur lié au risque élevé de cancers du sein et de l'ovaire.

CC : Homozygote.

CCND1 : Cyclin D1 : Protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire (transition G1/S).

CIPN : Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy : Neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie.

CLIA : Chemiluminescent ImmunoAssay : Méthode immunologique basée sur la chimiluminescence pour doser des biomarqueurs.

CYP27A1 : Cytochrome P450 Family 27 Subfamily A Member 1 : Enzyme clé dans le métabolisme de la vitamine D et des acides biliaires.

CYP27B1 : Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1 : Enzyme qui convertit la 25(OH)D en forme active 1,25(OH)₂D.

CYP24A1 : Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1 : Enzyme responsable de l'inactivation de la vitamine D active.

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4 : Enzyme hépatique majeure du métabolisme de nombreux médicaments.

DBP : Vitamin D Binding Protein : Protéine de liaison qui transporte la vitamine D dans le sang.

D₂: (Vitamine D₂ (Ergocalciférol) : Forme végétale de la vitamine D, moins efficace que la D₃ pour l'humain.

D₃: Vitamine D₃ (Cholécalciférol) : Forme animale de la vitamine D, forme la plus biologiquement active.

DEM : Démence : Déclin progressif des fonctions cognitives.

DEQAS : Vitamin D External Quality Assessment Scheme : Programme d'assurance qualité externe pour le dosage de la vitamine D.

DHA : Docosahexaenoic Acid : Acide gras oméga-3 essentiel pour le cerveau et la vision.

E3N : Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale : Cohorte française sur la santé des femmes.

ECLIA : ElectroChemiluminescence ImmunoAssay : Méthode immunologique basée sur l'électrochimiluminescence.

ELFA : Enzyme Linked Fluorescent Assay : Technique immunoenzymatique utilisant la fluorescence.

EPA : Eicosapentaenoic Acid : Acide gras oméga-3 à effets anti-inflammatoires et cardiovasculaires.

EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition : Large cohorte européenne étudiant nutrition et cancer.

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23 : Hormone impliquée dans la régulation du phosphate et de la vitamine D.

FFLQ : Food Frequency and Lifestyle Questionnaire : Questionnaire pour évaluer l'alimentation et le mode de vie.

GC : Géne codon pour la protéine liant la vitamine D.

IDH : Isocitrate Dehydrogenase : Enzyme impliquée dans le métabolisme cellulaire, mutations fréquentes en oncologie.

IMC : Indice de Masse Corporelle : Rapport poids/taille² utilisé pour évaluer la corpulence.

LC-MS : Liquid Chromatography - Mass Spectrometry : Technique analytique combinant chromatographie liquide et spectrométrie de masse.

MS : Mass Spectrometry : Spectrométrie de masse, méthode pour identifier/comparer des molécules.

MYC : Proto-oncogène MYC : Gène régulateur clé de la prolifération cellulaire, souvent sur-exprimé dans les cancers.

PTH : Parathyroid Hormone : Hormone parathyroïdienne régulant le calcium et la vitamine D.

RCT : Randomized Controlled Trial : Essai clinique randomisé contrôlé, standard en recherche biomédicale.

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor κ B : Récepteur clé dans le métabolisme osseux.

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand : Ligand de RANK, active la résorption osseuse par les ostéoclastes.

RE : Récepteurs aux œstrogènes : Protéines se liant aux œstrogènes, marqueurs importants dans le cancer du sein.

RP : Récepteurs à la Progestérone : Récepteurs aux progestérone, marqueurs dans certains cancers hormonodépendants.

SERMs : Selective Estrogen Receptor Modulators : Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (ex. : tamoxifène).

UI : Unité Internationale : Unité de mesure pour l'activité biologique de certaines vitamines et hormones.

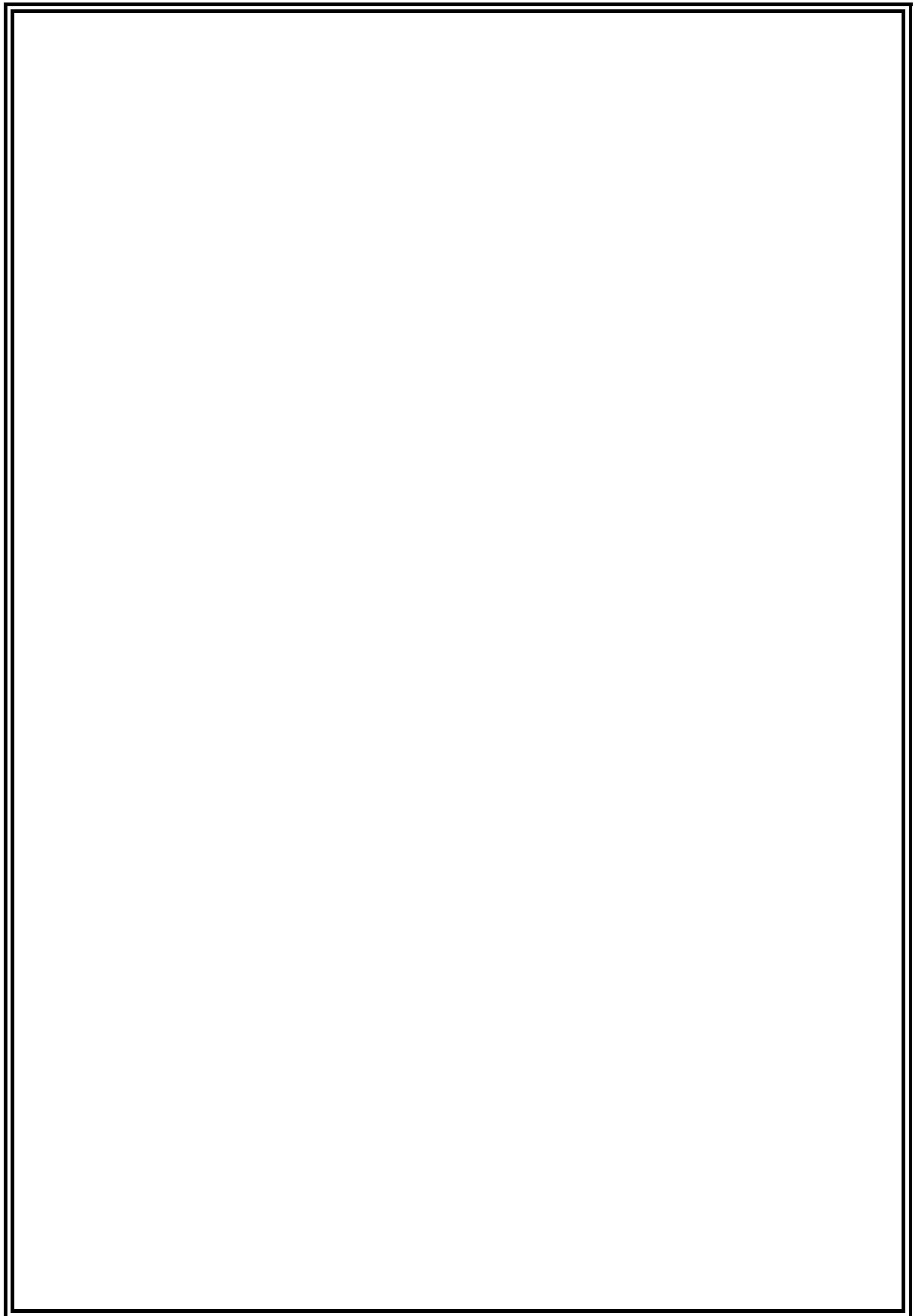
USA : United States of America : États-Unis d'Amérique.

UV : UltraViolets : Rayons ultraviolets du spectre solaire.

UVB : UltraViolets B : Partie des UV responsables de la synthèse cutanée de la vitamine D.

VDR : Vitamin D Receptor : Récepteur nucléaire de la vitamine D active.

VDSP : Vitamin D Standardization Program : Programme international de standardisation des dosages de vitamine D.



Introduction

Le cancer demeure aujourd’hui l’une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Selon l’Organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer est responsable de près de 10 millions de décès en 2020, soit environ un décès sur six à l’échelle mondiale (OMS, 2022).

Le cancer du sein constitue aujourd’hui l’un des principaux problèmes de santé publique à l’échelle mondiale. Il représente le cancer le plus fréquent chez la femme, tant dans les pays développés que dans les pays en développement. Selon l’Organisation mondiale de la Santé (OMS), plus de 2,3 millions de nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en 2020, ce qui en fait la première cause de cancer dans le monde (OMS, 2021). En Algérie, il occupe également la première place chez la femme avec une incidence croissante, notamment chez les femmes jeunes (Boudiaf et al., 2020). Le développement du cancer du sein résulte de l’interaction de multiples facteurs, notamment les antécédents familiaux, les déséquilibres hormonaux, l’obésité, le mode de vie sédentaire et certains facteurs nutritionnels. Dans ce contexte, une attention particulière est aujourd’hui portée aux micronutriments, tels que la vitamine D, pour leur rôle potentiel dans la prévention ou la modulation du risque de cancer, en raison de leurs effets sur la prolifération cellulaire, la différenciation et l’immunité (Holick, 2007 ; McDonnell et al., 2016).

Depuis plusieurs années, la recherche scientifique s’intéresse de plus en plus à l’implication des facteurs nutritionnels et environnementaux dans l’étiologie des cancers, notamment le rôle de la vitamine D, une hormone liposoluble synthétisée majoritairement dans la peau sous l’effet des rayons UVB du soleil et, dans une moindre mesure, apportée par l’alimentation ou la supplémentation. La vitamine D joue un rôle clé dans l’homéostasie calcique, la santé osseuse, mais aussi dans la modulation de l’immunité, la prolifération cellulaire et l’apoptose (Holick, 2007; Christakos et al., 2016).

Des études ont mis en évidence un lien entre une carence en vitamine D et un risque accru de plusieurs types de cancer, notamment les cancers colorectal, du sein, de la prostate et certains cancers hématologiques (Grant, 2018; Pilz et al., 2011). Une méta-analyse menée par Keum et al. (2014) a montré qu’un taux élevé de vitamine D circulante était associé à un risque réduit de cancers totaux.

A la lumière des ces connaissances, nous nous sommes proposé d'étudier spécifiquement la relation entre la carence en vitamine D et le cancer du sein.

Nos objectifs principaux étaient :

- Dosage des taux sériques de vitamine D chez les femmes atteintes du cancer du sein, comparativement à un groupe témoin.
- Collecte des données cliniques et biologiques.
- étude du mode de vie des patientes, en rapport avec leur exposition au soleil.
- Enquête alimentaire.
- Analyse statistique des résultats sur le logiciel Excel.

Chapitre I: Généralités sur la vitamine D et le cancer du sein.

I.1 La vitamine D :

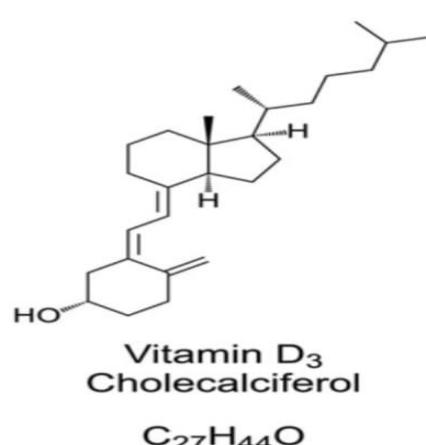
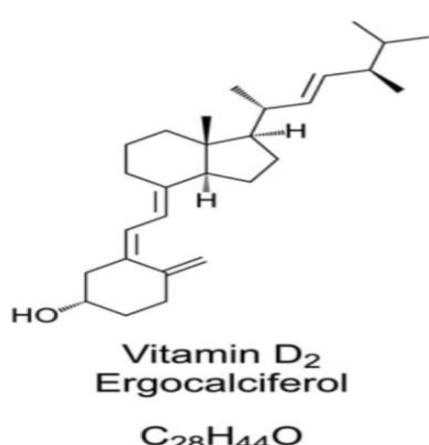
I.1.1 Vitamine D : « aperçu général et fonctions essentielles » :

La vitamine D est une vitamine liposoluble synthétisé par le corps et présente aussi dans certains aliments ou suppléments, elle est désormais reconnue comme une hormone intervenant dans de nombreux processus physiologiques et pathophysiologiques, touchant plusieurs organes et systèmes du corps humain.

Bien que ses effets sur la santé osseuse soient bien établis, d'autres rôles de cette hormone continuent d'être explorés. *Charoenngam ., et Holick., (2020)*

Depuis que la structure chimique de la vitamine D a été découverte en 1930 par le scientifique Adolf Otto Reinhold Windaus (qui a reçu un prix Nobel pour ses travaux), la recherche sur cette vitamine a beaucoup évolué.

Au début les chercheurs se sont surtout intéressés à son rôle dans la santé des os, en particulier sa capacité à réguler le calcium dans le corps, ce qui est essentiel pour avoir des os solides. Puis, dans les années 1960, on a découvert des formes plus actives de la vitamine D dans le corps, ce qui a permis d'élargir les recherches à d'autres domaines. On a alors trouvé que la vitamine D jouait aussi un rôle important dans le système immunitaire, en aidant à contrôler les défenses du corps, à gérer l'inflammation, et même à provoquer la mort de certaines cellules quand c'est nécessaire. La vitamine D aide aussi le corps à absorber le phosphate (un autre minéral important pour les os) et à éviter qu'il soit trop éliminé par les reins. En résumé, si la vitamine D est bien connue pour renforcer les os, elle a en réalité de nombreuses autres fonctions importantes dans notre organisme. *Dattola et al., 2020.*



Figurer 1. Structures biochimiques de la vitamine D₂ et D₃ National Center for Biotechnology Information (PubChem, 2024).

La figure illustre les structures biochimiques des deux formes principales de la vitamine D : la vitamine D₂ (ergocalciférol) et la vitamine D₃ (cholécalciférol). Toutes deux appartiennent à la famille des secostéroïdes, caractérisée par l'ouverture du cycle B du noyau stéroïdien. Elles possèdent une même structure de base composée de trois cycles hexagonaux (A, C, D) et un cycle pentagonal (C), mais diffèrent par la chaîne latérale.

La vitamine D₂ ($C_{28}H_{44}O$), d'origine végétale, possède une double liaison entre les carbones 22 et 23, ainsi qu'un groupe méthyl supplémentaire en position 24. La vitamine D₃ ($C_{27}H_{44}O$), produite chez l'humain à partir du 7-déhydrocholestérol sous l'effet des rayons UVB, ne présente pas ces modifications. Ces différences structurales influencent la stabilité et la demi-vie des deux formes : la vitamine D₃ est généralement plus efficace pour éléver le taux sanguin de 25(OH)D et a une affinité plus élevée pour la vitamine D binding protein (DBP), ce qui la rend biologiquement plus active que la D₂.

I.1.2 Apports en vitamine D : « entre alimentation, exposition solaire et complémentation :

La principale source de vitamine D provient de la synthèse cutanée, tandis que l'apport alimentaire est moins important, car les aliments contenant de la vitamine D ne font pas partie de l'alimentation quotidienne pour la plupart des gens (voir Tableau I). C'est pourquoi les compléments de vitamine D sont souvent nécessaires pour les personnes souffrant d'une carence, en particulier en raison d'une exposition insuffisante au soleil ou lorsque la capacité de la peau à produire de la vitamine D diminue, comme c'est le cas chez les personnes agées *Dattola et al. , (2020)*.

Tableau I : Contenu en vitamine D de certains aliments : Données extraites de la base de données USDA Standard Reference , article « vitamine D », section Food sources .

Aliment	mcg par portion	UI par portion
Huile de foie de morue, 1 cuillère à soupe	34,0	1360
Truite arc-en-ciel, cuite, 85 g (3 oz)	16,2	645
Saumon sockeye, cuit, 85 g	14,2	570
Champignons crus, exposés aux UV, ½ tasse	9,2	366
Sardines en conserve dans l'huile, égouttées, 2 sardines	1,2	46
Œuf, 1 gros, brouillé *	1,1	44
Foie de bœuf, braisé, 85 g	1,0	42
Thon en conserve dans l'eau, égoutté, 85 g	1,0	40
Fromage cheddar, 28 g (1 oz)	0,3	12
Champignons portobello crus, en dés, ½ tasse	0,1	4
Poitrine de poulet, rôtie, 85 g	0,1	4
Bœuf haché 90 % maigre, grillé, 85 g	traces	1,7

I.1.3 Aliments enrichis :

Certains aliments sont enrichis en vitamine D afin de prévenir les carences, notamment dans les régions où l'exposition au soleil est insuffisante ou chez des populations à risque. Les produits les plus fréquemment enrichis incluent le lait, les boissons végétales (comme les laits de soja ou d'amande), les céréales pour petit-déjeuner, les margarines et certains jus de fruits. Cette stratégie d'enrichissement permet d'augmenter l'apport alimentaire en vitamine D2 (ergocalciférol) ou D3 (cholécalciférol), contribuant à maintenir l'homéostasie du calcium et du phosphore, ainsi qu'à prévenir des troubles osseux tels que le rachitisme

chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte (*EFSA, 2016 ; Ross et al., 2011 ; Calvo et al., 2005*).

Tableau II : Quantité de vitamine D ajoutée dans certains aliments enrichis. *leveland Clinic Health Essentials (2025), Office of Dietary Supplements – NIH (2022), Vitamin D.*

Aliment	mcg par portion	UI par portion
Lait 2 % de matières grasses, enrichi en vitamine D, 1 tasse	2,9	120
Laits de soja, d'amande et d'avoine, enrichis en vitamine D (marques variées), 1 tasse	2,5–3,6	100–144

-La pré vitamine D3 est produite dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol (provitamine D) lorsqu'elle est exposée aux rayons ultraviolets du soleil (longueurs d'onde de 290 à 320 nm). La pré vitamine D3 est instable à température élevée et se transforme en vitamine D3 (cholécalciférol) après un changement dans la structure Chimique de la molécule (voir Figure 1). *Neville et al., 2021*

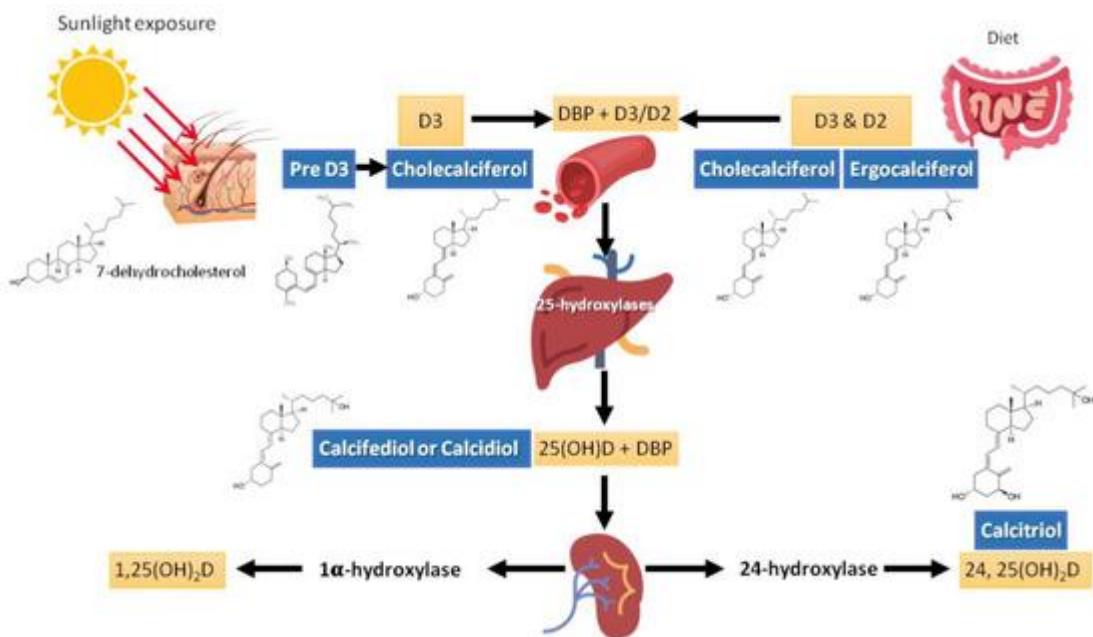


Figure 2. La synthèse de la vitamine D3.

-La synthèse de la vitamine D3 (cholécalciférol, D3). Se produit au niveau de la peau, où la provitamine D3 (7-déhydrocholestérol) est convertie en pré-vitamine D3 en réponse à l'exposition au soleil (rayonnement ultraviolet B). La vitamine D3, obtenue par isomérisation de la pré-vitamine D3 dans les couches basales de l'épiderme ou par absorption intestinale d'aliments naturels, enrichis et de suppléments contenant de la vitamine D2 (ergocalciférol) ou D3, se lie à la protéine de liaison de la vitamine D (DBP) dans la circulation sanguine et est transportée vers le foie. La D2 et la D3 sont hydroxylées dans le foie par les 25-hydroxylases hépatiques. Le 25-hydroxycholécalciférol [25(OH)D] résultant (calcifédiol ou calcidiol) est ensuite hydroxylé en position 1 dans les reins par la 1 α -hydroxylase. Cela produit le sécostéroïde actif 1,25(OH)₂D (calcitriol), qui exerce divers effets sur différents tissus cibles. La synthèse de 1,25(OH)₂D à partir de 25(OH)D est stimulée par la parathormone et inhibée par le calcium, le phosphate et 1,25(OH)₂D lui-même.

-Une exposition de 25 % de la dose minimale érythémateuse (DEM) sur un quart du corps (visage, mains et bras) génère environ 1000 UI de vitamine D. Par exemple, 15 minutes d'exposition solaire à midi en été, sur tout le corps (soit 1 DEM), produisent l'équivalent de 10 000 UI (250 µg) de cholécalciférol. Si l'on expose le visage, les bras et les mains à une dose représentant un tiers ou un sixième de la DEM, cela donne l'équivalent de 200 à 600 UI de cholécalciférol.

-Toutefois, plusieurs facteurs peuvent influencer cette synthèse, comme l'âge, la couleur de peau (contenu en mélanine), la saison, le climat, la latitude, l'altitude, l'heure de la journée, les vêtements, la surface du corps exposée, les habitudes de vacances, l'utilisation de crème solaire, et le type de peau (par exemple, le vieillissement réduit la capacité de la peau à produire de la vitamine D).

- Il n'y a pas de consensus sur ce qui constitue une exposition au soleil sûre et efficace pour la population générale, et il semble difficile de donner des recommandations absolues. La radiation UV biologiquement efficace est beaucoup plus faible en hiver (jusqu'à quatre fois) et plus forte autour de midi. L'épuisement de la couche d'ozone peut augmenter la production de vitamine D, mais aussi le risque de cancer de la peau . À l'inverse, la récupération prévue de la couche d'ozone d'ici la fin du XXIe siècle devrait avoir l'effet inverse . **Dominguez et al ., (2021)**

Bien que même une faible exposition aux rayons UV augmente les niveaux de 25(OH)D, de nombreux facteurs influencent la réponse, comme l'âge, la couleur de la peau, l'utilisation de crème solaire et la pigmentation cutanée, qui peut réduire la synthèse de la vitamine D3 jusqu'à 90 %. Chez les personnes âgées, cette synthèse peut chuter de 75 %, en particulier en hiver. De plus, avec l'âge, la conversion rénale de la vitamine D est réduite, ce qui signifie qu'un patient avec des niveaux optimaux de vitamine D en été peut être en carence en hiver. Une exposition prolongée au soleil ne génère pas de quantités toxiques de vitamine D, grâce à la photo conversion en composés inactifs. Le taux de mélanine de la peau peut également limiter la production de vitamine D, expliquant pourquoi les personnes à peau foncée et celles vivant dans des zones tempérées ont des niveaux plus bas de 25(OH)D. **Lucas et al.,(2019)**

Les principales sources alimentaires de vitamine D sont animales (cholécalciférol), bien que les champignons exposés aux UV contiennent de l'ergocalciférol, mais à des niveaux bien inférieurs. La vitamine D est liposoluble et nécessite des sels biliaires pour son absorption. Cela explique la fréquence des carences chez les patients souffrant de troubles de malabsorption, tels que les maladies inflammatoires de l'intestin ou la fibrose kystique. Bien que les aliments riches en vitamine D soient stables, leur consommation reste faible. Les poissons gras, les œufs et le foie sont les meilleures sources, mais dans certains pays, des aliments enrichis comme le lait, le beurre et les céréales en contiennent également.

Une étude récente a mis au point un questionnaire (FFLQ) pour estimer l'apport en vitamine D chez les athlètes, utilisé toute l'année. Les résultats ont montré qu'il n'existe pas de lien entre les apports estimés (par FFLQ ou journaux alimentaires) et le taux sérique de 25(OH)D. En revanche, ce taux était lié à l'usage de bancs solaires au printemps, aux suppléments à l'automne et à l'IMC, soulignant l'influence de facteurs non alimentaires. **Larson-Meyer, D. E et al (2019)**

Une simulation a évalué les ajustements alimentaires nécessaires pour optimiser l'apport en vitamine D tout en réduisant l'empreinte carbone. Le régime de base couvrait à peine 20 % des besoins. Son optimisation augmentait fortement les calories et les émissions. En ajoutant des aliments enrichis (pain, lait, huile) et plus de poisson, tout en réduisant les sucres et snacks, les besoins nutritionnels étaient atteints avec un impact carbone stable. Réduire cette empreinte de 10 % nécessitait toutefois un régime moins populaire. Ces résultats restent à confirmer par des données réelles. *Bruins ., Létinois ., (2021)*.

I.1.4 Métabolisme de la vitamine D :

La vitamine D regroupe des composés liposolubles dérivés du cholestérol, le 25(OH)D (calcifédiol), qui est la forme circulante principale (demi-vie : 2-3 semaines), tandis que le 1,25(OH)₂D (calcitriol) est la forme active (demi-vie : 4-8 h), agissant via le récepteur VDR (voir figure3). Ce récepteur, présent dans la plupart des cellules humaines, active ou inhibe la transcription génique en formant un complexe avec le récepteur X des rétinoïdes. L'absence de VDR entraîne des signes de carence sévère, confirmant son rôle clé dans l'action de la vitamine D. *Christakos et al., (2016)*.

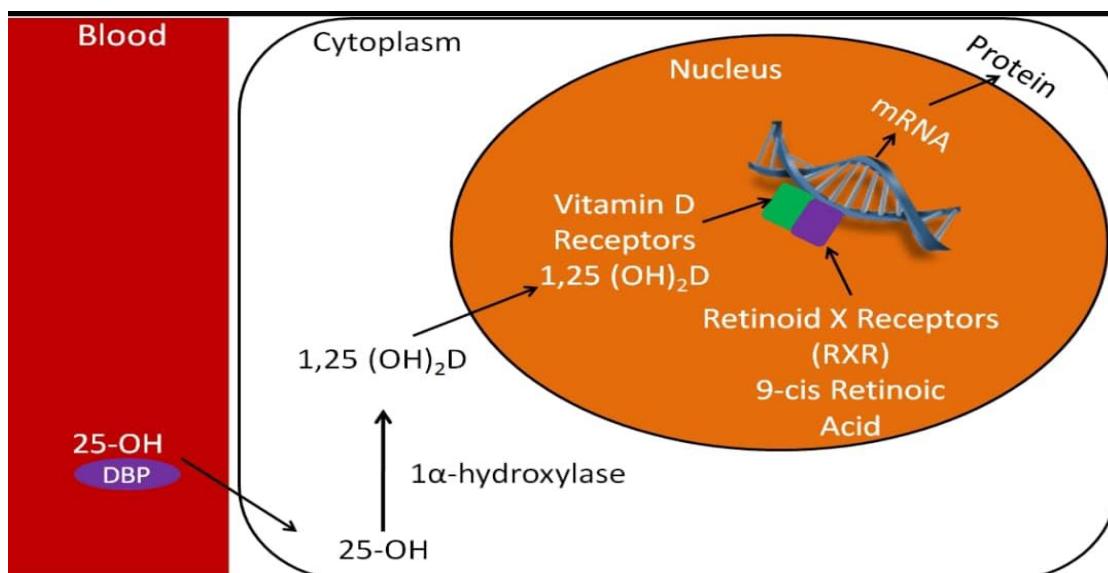


Figure 3. Mécanisme d'action nucléaire du récepteur de la vitamine D (VDR-RXR)
(Diagramme montrant la liaison de 1,25(OH)₂D au VDR, la dimerisation avec RXR, la liaison au VDRE, la transcription d'ARNm et la synthèse de la protéine cible).

La figure illustre le mécanisme d'action nucléaire de la forme active de la vitamine D, le 1,25-dihydroxycholécalciférol (1,25(OH)₂D). Cette molécule traverse la membrane cellulaire et se lie à son récepteur intracellulaire, le Vitamin D Receptor (VDR), présent dans le cytoplasme. Une fois activé, le VDR subit une dimérisation avec le Retinoid X Receptor (RXR), un autre récepteur nucléaire. Le complexe VDR-RXR migre ensuite dans le noyau, où il se fixe à des séquences spécifiques de l'ADN appelées VDREs (Vitamin D Response Elements). Cette interaction déclenche la transcription de gènes cibles, tels que ceux codant pour la calbindine, une protéine essentielle à l'absorption intestinale du calcium. Ce mécanisme

illustre le rôle de la vitamine D en tant qu'hormone régulatrice de l'expression génique (*Haussler et al., 2011 ; Carlberg & Campbell, 2013*).

Une fois dans la circulation sanguine, les vitamines D2 et D3 se lient faiblement à une protéine de transport (DBP) et sont stockées dans le tissu adipeux. Elles sont ensuite transformées principalement dans le foie en 25(OH)D grâce à des enzymes (comme CYP2R1 et CYP27A1), bien que ce processus puisse aussi avoir lieu localement dans divers tissus. Cette conversion peut être ralentie chez les personnes prenant de fortes doses de vitamine. *Christakos et al., 2016*.

La deuxième étape, l'activation en 1,25(OH)₂D (forme active), se déroule dans le rein. Deux protéines, cubilin et mégalin, facilitent l'entrée du complexe DBP-25(OH)D dans les cellules rénales. Leur déficit entraîne une perte urinaire de 25(OH)D et une carence. Deux enzymes (CYP27B1 et CYP24A1) dans le rein produisent soit la forme active (calcitriol), soit un métabolite inactif. *Dominguez et al., (2021)*.

Le magnésium est un cofacteur essentiel à toutes ces étapes : transport, activation hépatique et rénale, ainsi qu'à la synthèse de la parathormone (PTH). Un manque de magnésium peut donc entraver l'activation de la vitamine D, perturbant aussi la régulation de la PTH. Ce double déficit peut s'auto-entretenir et aggraver les effets cliniques, comme un risque accru de fractures, notamment chez les femmes. Une grande étude a montré qu'un apport élevé en magnésium réduisait le risque de carence en vitamine D et que ses effets bénéfiques sur la mortalité (surtout cardiovasculaire et liée au cancer colorectal) étaient renforcés en présence de magnésium. Un essai clinique a également confirmé que le magnésium améliore le statut en 25(OH)D. Des études humaines montrent que, contrairement aux modèles animaux, la partie distale du rein est le principal site de production de l'enzyme **1-alpha-hydroxylase**, responsable de l'activation de la vitamine D en sa forme active **1,25(OH)₂D**. Le niveau de cette forme active dépend de la quantité de **25(OH)D disponible** et de l'activité des enzymes **1-alpha-hydroxylase** et **24-alpha-hydroxylase**. L'enzyme 1-alpha-hydroxylase est régulée par plusieurs facteurs : la **parathormone (PTH)**, le **calcium**, le **phosphore** et le **facteur de croissance FGF23**. Ce dernier freine la production de 1,25(OH)₂D en bloquant l'activité de 1-alpha-hydroxylase, tout en activant celle de 24-alpha-hydroxylase, qui dégrade la vitamine *D.Cheung, et al., (2019)*.

En retour, 1,25(OH)₂D stimule la production de FGF23, qui limite la réabsorption du phosphate au niveau des reins, pour compenser l'augmentation de son absorption intestinale. La vitamine D active et sa forme précurseur sont partiellement détruites par l'enzyme 24-hydroxylase, elle-même activée par 1,25(OH)₂D et freinée par une hausse de la PTH. Enfin, 1-alpha-hydroxylase est aussi présente dans d'autres tissus (intestin, peau, os, vaisseaux, etc.). Dans certaines maladies comme la **sarcoïdose**, une production excessive de 1,25(OH)₂D par des cellules immunitaires peut provoquer une **hypercalcémie**. *Zhou ., & Lower ., (2020)*.

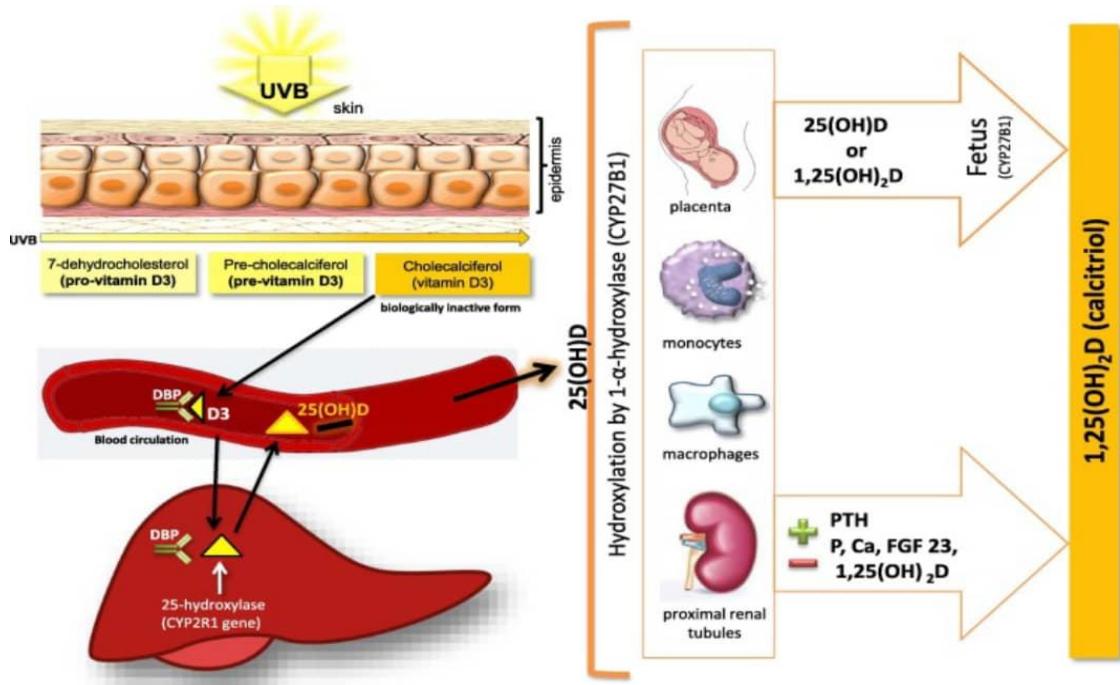


Figure4. Métabolisme de la vitamine D₃ : synthèse cutanée, hydroxylations hépatique et rénale, et régulation hormonale. (Institute of Medicine. (2011) .Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (Figure 3-3). Washington, DC: National Academies Press.)

I.1.5 Pharmacocinétique:

La pharmacocinétique est la branche de la pharmacologie qui étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination. Elle se divise en quatre grandes étapes connues sous l'acronyme ADME : Absorption : le passage du médicament dans la circulation sanguine, Distribution : sa répartition dans les tissus et organes, Métabolisme : sa transformation en composés actifs ou inactifs, généralement par le foie, Excrétion : son élimination, principalement via les reins ou la bile.

La pharmacocinétique regroupe les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion d'un médicament, et permet d'estimer les concentrations plasmatiques selon le temps et la dose administrée (**Rowland & Tozer, 2011**).

I.1.5.1 Pharmacocinétique et évaluation du statut en vitamine D :

-Réponse variable : L'effet de la vitamine D dépend de la dose, de la personne, et de la méthode d'administration.

-Pas de dose universelle : Aucun consensus sur le taux optimal ni sur la dose exacte pour l'atteindre.

-Essai clinique : Une dose moyenne de 3440 UI/jour suffit pour >30 ng/mL ; 4600 UI/jour recommandée selon les simulations.

-Pharmacocinétique : Absorption, stockage, métabolisme et élimination peuvent être influencés par des maladies ou des médicaments.

-Enzyme clé : CYP3A4 transforme la vitamine D et est affectée par certains médicaments.

-Interactions : Certains médicaments réduisent l'efficacité de la vitamine D.

-Marqueur principal : Le 25(OH)D est le meilleur indicateur du statut en vitamine D.

-1,25(OH)2D peu fiable : Demi-vie courte et régulation stricte.

-Rôle de la PTH : Elle augmente en cas de carence en vitamine D, utile pour évaluer le déficit.

-Autres marqueurs discutés : Le 25(OH)D libre et le ratio 24,25(OH)2D/25(OH)D sont explorés.

-Variabilité des mesures : Les méthodes diffèrent de 10–15 %, prudence dans les comparaisons.

-Techniques utilisées : Des immunodosages aux tests LC-MS/MS (méthode de référence actuelle).

-Standardisation nécessaire : Des programmes comme VDSP et DEQAS visent à uniformiser les résultats.

-Problèmes persistants : Variations biologiques et limitations techniques faussent les dosages.

-Niveaux optimaux :

- 20 ng/mL : population générale.
- 30 ng/mL : personnes âgées ou à risque.
- <12 ng/mL = carence ; 12–20 = insuffisance.
- 100 ng/ml = risque de toxicité.

Deb., Reeves., et La fortune, (2020).

I.1.6 Les effets biologiques de la vitamine D :

La vitamine D joue un rôle central dans l'équilibre du calcium et du phosphate, essentiels à la santé osseuse. Elle agit en activant des récepteurs (VDR) dans l'intestin, les reins et les os, favorisant l'absorption intestinale de ces minéraux, la réabsorption rénale du calcium et la minéralisation osseuse. Elle participe aussi à la résorption osseuse via le

système RANK/RANKL, tout en régulant les hormones PTH et FGF23. En dehors de ses effets sur le squelette, la vitamine D agit sur de nombreux tissus (muscles, peau, cerveau, système immunitaire...) et pourrait influencer la fonction musculaire, l'immunité, certains cancers, les maladies cardiovasculaires ou encore la grossesse. Cependant, bien que les études observationnelles montrent un lien entre une carence en vitamine D et divers problèmes de santé, les essais cliniques n'ont pas toujours confirmé les bienfaits des suppléments, sauf chez les personnes réellement carencées. Concernant la fonction musculaire, la vitamine D semble améliorer la force et la performance, surtout chez les personnes ayant un déficit initial, bien que les résultats soient encore variables, notamment chez les sportifs.

Domingue ., Farruggia ., Veronese., & Barbagallo., (2021).

I .1.7 Effets de l'hypovitaminose D:

Bien que la synthèse cutanée de la vitamine D3 soit rapide avec une exposition suffisante aux UVB solaires, la carence en vitamine D reste largement répandue en raison de comportements humains (travail en intérieur, évitement du soleil, etc.). Certains groupes, comme les personnes âgées, obèses, hospitalisées, ou vivant en institution, ainsi que ceux ayant une peau foncée ou vivant à des latitudes élevées, sont particulièrement à risque. Des maladies comme la maladie cœliaque ou la fibrose kystique, certains médicaments, et les chirurgies bariatriques aggravent également le déficit. La concentration sérique de 25(OH)D est l'indicateur principal du statut en vitamine D, avec un seuil de carence souvent situé sous les 10–12 nb/ml, et une insuffisance en dessous de 20 nb/ml. Chez les athlètes, une forte prévalence de déficit est observée, notamment en hiver, chez les sportifs en salle, ou ceux à peau foncée. Le déficit peut affecter la performance, augmenter le risque de fractures de stress, et ralentir la récupération. Si l'exercice physique semble parfois augmenter les taux de vitamine D, les effets de la supplémentation restent mitigés sur la performance, bien que bénéfiques en cas de carence avérée. Une supplémentation individualisée, surtout en hiver ou après une chirurgie bariatrique, est recommandée, mais sans excès inutile, car elle peut présenter des risques ***Puente et al.,(2020).***

I.1.8 Toxicité e la vitamine D :

Une hypervitaminose D survient principalement après la prise excessive de suppléments, entraînant une hypercalcémie, associée à des symptômes tels que nausées, vomissements, faiblesse musculaire, polyurie, confusion et risques néphrotiques à long terme (*Casper et al., 2016; Galior et al., 2018*). Selon les profils cliniques, les concentrations de 25-OH-D supérieures à 150 nb/ml (> 375 nmol/L) sont considérées comme toxiques (*Casper et al., 2016*). La toxicité peut être prolongée en raison du stockage tissulaire prolongé dans la graisse (*Casper et al., 2016*).

Tableau III : Toxicité de la Vitamine D – Doses, Effets et Études *Holick et al. (2011) ; Sanders et al., 2010.*

Critère	Détail / Seuil
Dose quotidienne tolérée (sûre)	Jusqu'à 4 000 UI/jour
Dose chronique à risque	> 4 000 UI/jour sur le long terme
Dose toxique aiguë	> 10 000 UI/jour
Taux sanguin 25(OH)D toxique	> 100 nb/ml (toxicité probable), > 150 nb/ml (toxicité aiguë)
Risque via soleil/alimentation	Aucun risque – la peau dégrade naturellement l'excès de vitamine D
Évolution des cas (USA)	196 cas/an (2000–2005) → 4535 cas/an (2005–2011), mais cas graves rares
Études chez personnes âgées	Doses >4000 UI/jour associées à perte de densité osseuse et risque de chutes
Études cliniques notables	- Canada : ↓ densité osseuse à 4000–10 000 UI/j - Suisse : ↑ chutes à fortes doses
Effets secondaires d'une toxicité	- Hypercalcémie (fatigue, vomissements, confusion) - Hypercalciurie - Calculs rénaux
Effet dose sur les chutes	Courbe en U : bénéfice à doses modérées (1600–3200 UI), risque accru à >4000 UI

I-2 Cancer du sein :

2.1 Introduction au cancer du sein : « définition et mécanismes biologiques »:

Le cancer du sein est la principale cause de décès chez les femmes dans le monde, et de nouveau diagnostic chaque année en particulier chez les jeunes femmes et les femmes obèses. Sous l'effet d'agents toxiques — qu'ils soient physiques, chimiques, viraux — ou en raison d'une prolifération incontrôlée de cellules anormales dans un organe, des cellules

peuvent se transformer et donner naissance à un cancer : c'est le processus de la cancérogenèse. Les cellules tumorales possèdent la capacité de se multiplier de manière anarchique et d'explorer différentes voies de signalisation pour contourner les obstacles rencontrés, ce qui lui a confère une grande adaptabilité.

La cellule est l'élément de base des tissus, elle se multiplier a partir de contrôle d'ADN et meure dans un équilibre sous la dépendance d'hormones .Lors d'une altèrioration d'une multiplication cellulaire l'organisme est capable de reconnaître les cellules anormales et les éliminer par la mort programmés des cellules ou ce qu'on appelle l'apoptose.

Dans le cas normal les gènes suppresseurs du tumeurs ou dit protecteurs (BRCA1 / BRCA2) réparent l'ADN abîmé et empêchent la cancérogenèse mais à cause de certains marques épi-génétiques tels que la méthylation d'ADN et les modifications des histones qui peuvent désactiver les gènes protecteurs, l'ADN ne se répare pas, les erreurs s'accumulent et le risque de cancer s'augmente par la suite jusqu'à 45-65%, alors que sans cette mutation il est que 12%.Connaître ces mutations d'oncogènes permet de traiter le cancer ou de prévenir sa formation ***HORMONES & CANCER DU SEIN ,2021 ;Ahmad et al.,(2024).***

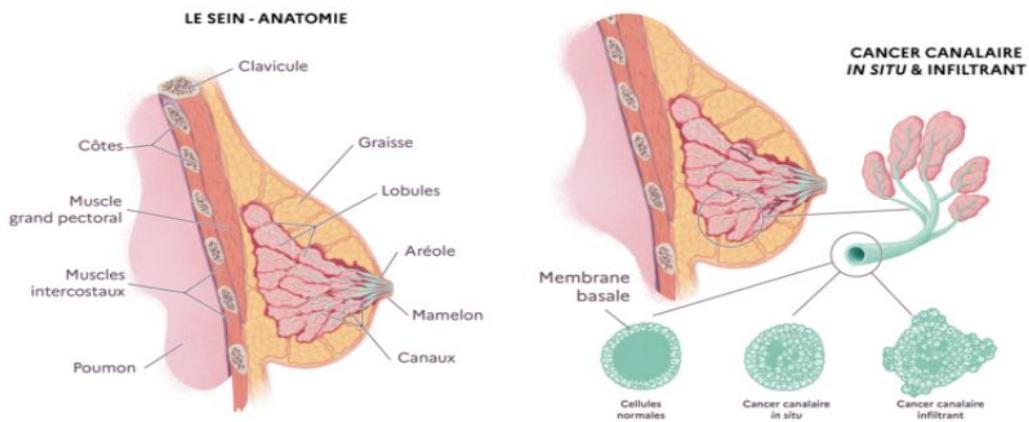


Figure05.L'anatomie du sein dans le cas normal et le cas d'un carcinome *institut national de cancer. (INCa), France. [Consulté le 16/04/2025].*

2.2 Etude épidémiologique :

I - Dans le monde :

Il existe une grande variation mondiale dans les taux d'incidences et de mortalités de cancer du sein. Dans les pays à IDH élevé les taux de mortalités diminuent, mais ils augmentent dans les pays avec IDH faible *IARC., (2021) ; Sung et al.,(2021) ; Global cancer statistics.,(2020)*.

- **Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde.**
- **En 2020, il ya eu environ 2.3 millions de nouveaux cas (1 cancer sur 4) et 685000 décès (1 cancer sur 6).**
- **Les taux d'incidences varient selon les régions (Figure02).**

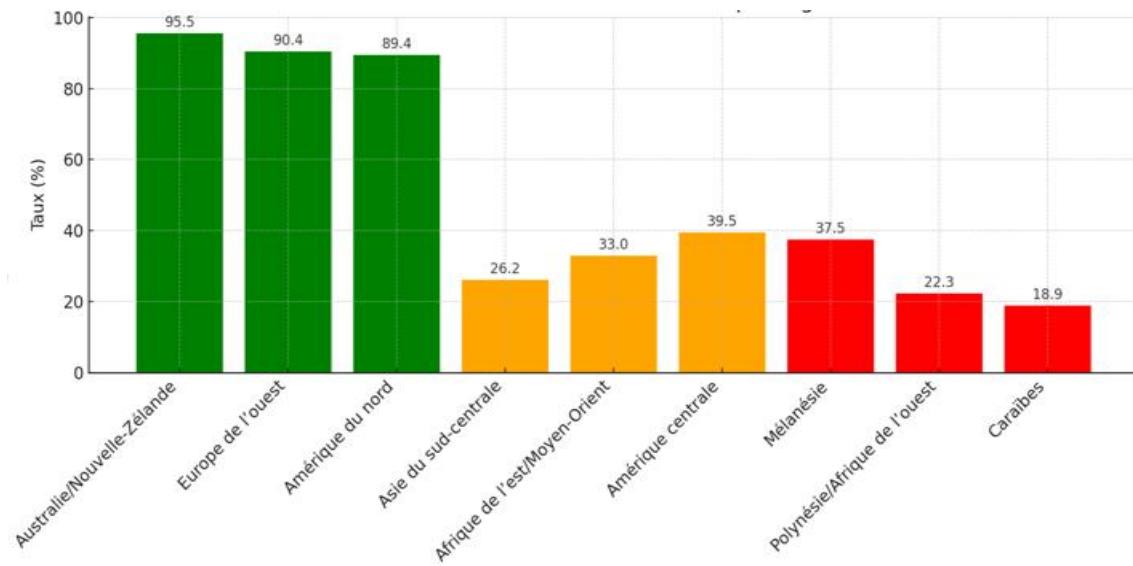


Figure06. Taux d'incidences et de mortalités par région *Dollavalasa et al., (2024)*.

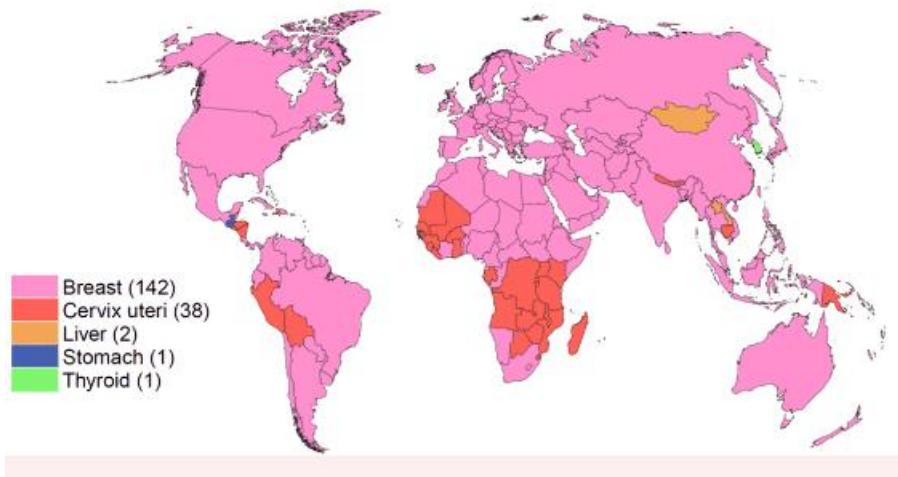


Figure07. Cancers des femmes (sein) dans le monde *Jourdan ., (2014)*.

- Des études récentes ont mis en évidence l'impact significatif des facteurs génétiques sur la concentration sanguine en vitamine D dans les populations d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. En particulier, des variations dans les gènes impliqués dans le transport (GC) et l'hydroxylation hépatique (CYP2R1) de la vitamine D sont associées à des taux sériques réduits de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D], indépendamment de l'exposition solaire. Une étude menée au Koweït sur 1 151 individus arabes a identifié un polymorphisme du gène GC (rs2298850) fortement corrélé à une carence en vitamine D chez les homozygotes CC, avec des taux moyens de 25(OH)D avoisinant 10 nb/ml contre 17 nb/ml chez les autres génotypes (*Al-Daghri et al., 2018*). Par ailleurs, une étude menée aux Émirats Arabes Unis a confirmé l'association entre les polymorphismes rs7041 (GC) et rs10741657 (CYP2R1) et un

risque accru de déficit en vitamine D, notamment dans les populations arabes et sud-asiatiques (**Elkum et al., 2014**). Ces résultats suggèrent que les carences observées dans ces régions ne peuvent être attribuées uniquement à des facteurs environnementaux, comme le port de vêtements couvrants ou le manque d'ensoleillement, mais également à des déterminants génétiques spécifiques.

II -En Algérie :

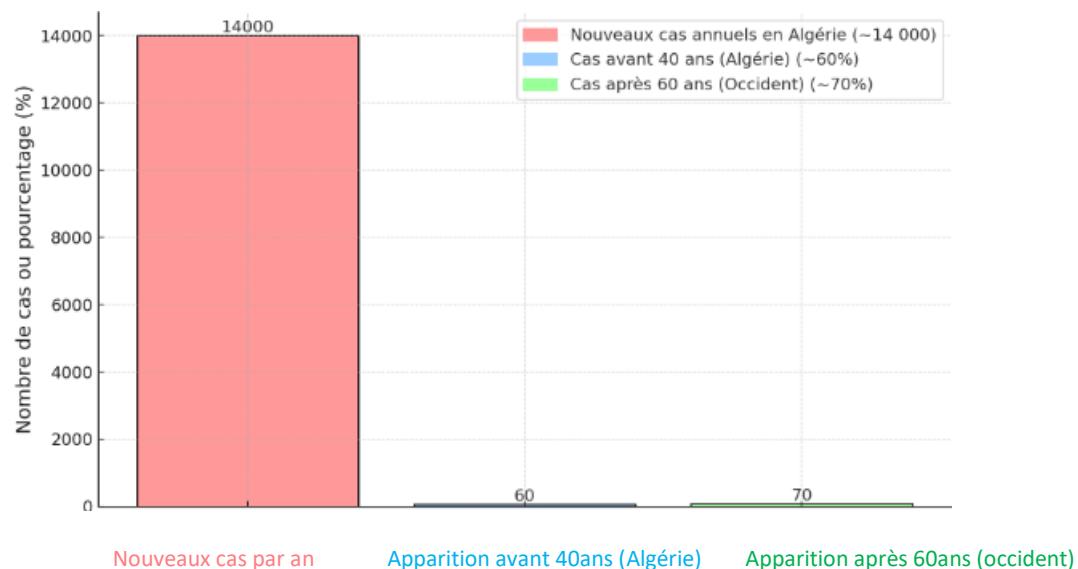


Figure08. Distribution de cancer du sein (Algérie et Pays occidentaux) **ALGERIE PRESSE**

SERVICE 03.OCTOBRE.,2021.

Le graphique ci-dessus montre la situation épidémiologique du cancer du sein en Algérie par rapport aux pays occidentaux.

Environ 14 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année en Algérie, avec une particularité notable : une grande proportion des diagnostics sont posés avant 40 ans, contrairement aux pays occidentaux où le cancer du sein est majoritairement détecté après 60 ans.

Cette différence d'âge d'apparition souligne la nécessité d'adapter les stratégies de prévention et de dépistage précoce aux caractéristiques démographiques algériennes.

Tableau V : Corrélation entre les principaux oncogènes et les types de cancers associés **Hobbs et .,al (2020) ;Moasser(2020) ; Adams(2018).**

Les oncogènes sont des gènes anormaux, lorsqu'ils sont activés ou modifiés, peuvent pousser les cellules à se multiplier de manière incontrôlée. Une seule mutation dans un proto-oncogène peut suffire à en faire un oncogène actif, ce qui favorise la division cellulaire incontrôlée *Lucie karayan-tapon .all (2025), Laura K. Hilton (2024)*.

Nom de l'oncogène	Fonction normale (proto-oncogène)	Cancers associés
RAS (HRAS, KRAS, NRAS).	Signalisation de la croissance cellulaire.	Cancers du poumon, pancréas, côlon, thyroïde.
MYC (c-MYC, N-MYC, L-MYC).	Régulation de la transcription et prolifération.	Lymphomes, cancers du sein, du poumon, neuroblastomes.
HER2 / ERBB2.	Récepteur à activité tyrosine kinase (croissance cellulaire).	Cancer du sein, de l'ovaire, estomac.
BCL2.	Inhibition de l'apoptose (mort cellulaire programmée).	Lymphomes (ex : lymphome folliculaire).
Cycline D1 (CCND1).	Régulation du cycle cellulaire (phase G1-S).	Cancer du sein, lymphomes, myélomes multiples
		=

2.3 Types de cancer :

- ❖ *In situ* : c'est quand les cellules tumorales restent localisées et ne franchissent pas les limites de la structure tissulaire (membrane basale) dans laquelle elles se développent .
- ❖ *Infiltrant* : c'est quand la cellule cancéreuse franchit la Membrane basale et se propage aux tissus avoisinants.

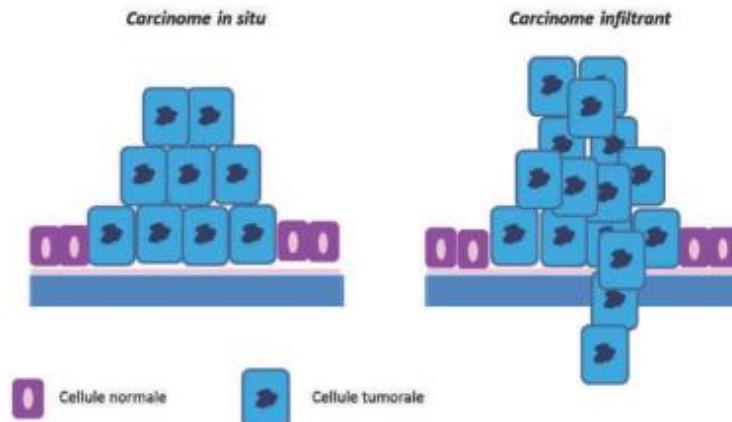


Figure09. Représentation des cancers du sein in situ et infiltrant **HORMONES& CANCER SU SEIN 2021.**

En métastase (stade avancé) les cellules cancéreuses peuvent disséminer dans l'organisme . Cette dissémination va entraîner la formation des métastases autrement dit le développement d'une tumeur dans un autre organe d'une tumeur issue de la tumeur primitive, ces métastases vont entraver le fonctionnement normal des tissus où elles se développent.

2.4 L'hormono-dépendance:

C'est l'hormono-sensibilité et la présence des récepteurs des hormones naturelles progestérones et / ou œstrogènes, aux cellules cancéreuses. Les RP et RE sont les premiers paramètres biologiques mesurés dans les tumeurs de sein et la cible de traitement hormonal, 70% ou 80% des cancers de sein présentent des récepteurs hormonaux donc il a une grande possibilité à répondre au traitement hormonal (cancer luminal).

2.5 Avancées thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein :

- a) **L'hormonothérapie:** Elle regroupe certains médicaments antihormones et des inhibiteurs de synthèse d'hormones, qui sont pour but de désactiver les cellules cancéreuses hormonodépendantes , Les deux principaux médicaments sont les anti-estrogènes (purs et SERMs) pour les femmes non ménopausées et les inhibiteurs d'aromatases pour les femmes ménopausées.
- b) **La chimiothérapie:** C'est le traitement médical qui utilise des médicaments tels que les sels de platine qui pouvant comprendre du carboplatine ou cisplatine, associé à du paclitaxel, vinorelbine ou etoposide pour détruire les cellules

cancéreuses ou arrêter leur multiplication, il agit sur tout le corps et peut affecter les cellules saines , ce qui explique leur effets secondaires (chute de cheveux, fatigue , nausées ,CIPN ..etc.) .

- c) ***La radiothérapie*** : Le principe de la radiothérapie externe consiste à délivrer une dose tumoricide (rapportée en joule /Kg ou Gray (Gy)) en limitant la dose délivrée aux tissus sains avoisinants, l'énergie utilisée correspond à des photons X générés par un accélérateur linéaire de particules .
- d) ***La chirurgie*** : Une preuve histologique (biopsie sous-muqueuse) est recommandée avant le traitement chirurgical d'un carcinome. Le traitement des cancers primitifs est chirurgical ,les modalités de l'exérèse et de la reconstruction sont très dépendantes de la localisation tumorale, de son extension ainsi que du type histologique .
- e) ***La thérapie ciblée*** : Contrairement à la chimiothérapie la thérapie ciblée elle agit de façon précise sur certaines molécules spécifiques à la croissance ou la survie des cellules cancéreuses par blocage des signaux des vaisseaux sanguins ainsi la stimulation de système immunitaire et l'empêchement de la division cellulaires. Exemple de thérapie ciblé : **trastuzumab / imatinib / bevacizumab Tokheim et all (2020)**.

2.6 Lien potentiel entre le statut en vitamine D et le développement de cancer du sein :

2.6.1 Vitamine D et cancer du sein :

La vitamine D semble jouer un rôle protecteur potentiel dans le développement et le traitement de cancer du sein, grâce à ses effets sur la prolifération cellulaires, l'inflammation et l'immunité, cependant des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier les mécanismes exacts et établir des recommandations précises.

Cette hormone à des effets immunodulateurs et anti-inflammatoire plus elle a un rôle protecteur contre certains type de cancer grâce a :

- **Régulation de prolifération cellulaire** le récepteur de la vitamine D (VDR) présent des les cellules mammaires empêche la prolifération excessive des cellules.
- **Induction de l'apoptose** : Elle favorise la destruction des cellules anormales avant qu'elles ne deviennent cancéreuses.

- **Inhibition de l'angiogenèse** : Elle limite la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance tumorale *Seraphin et al.,(2023)*.
- **Réduction de l'inflammation** : Par la réduction des cytokines pro-inflammatoires qui favorisent l'inflammation **IL-6 , IL-17 ,TNF-α** et la stimulation des cytokines anti-inflammatoires comme **IL-10** protectrice.
- **Régulations des défenses anti-infectieuses** : La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ améliorait l'activité bactéricide des macrophages sur *M. tuberculosis* chez l'homme.

2.6.2 Niveaux sanguins de vitamine D :

- ◆ **Etude observationnelle de cancer du sein:** les femmes ayant des niveaux augmentés de hydroxyvitamine-D (marque principale de vitamine D dans le sang) avec un seuil protecteur de $25(\text{OH})\text{D} \geq 40-60\text{ng/ml}$, présent un faible risque de développer un cancer du sein *Seraphin et al.,(2023)*.
- ◆ **Au stade avancé** : des recherches indiquent que l'effet protecteur de vitamine D pourrait être plus prononcé dans le cancer du sein de type triple négatif qui est un sous type agressif *Giustina et al., (2020)*.

2.6.3 Des facteurs influençant l'efficacité :

- **Génétique** : Les modifications de récepteur de vitamine D (VDR) pourraient influencer la sensibilité individuelle du coup leur efficacité .
- **Obésité** : Les femmes obèses ont souvent des niveaux bas de la vitamine D, car elle est stockée dans les tissus adipeux au lieu de circuler dans le sang. Ce qui explique la carence fonctionnelle de cette vitamine malgré le stock important.
- **Exposition solaire** :Le soleil active la vitamine D dans la peau , une bonne exposition solaire est essentiel à son efficacité , mais elle dépend de nombreux facteurs individuelles et environnementaux tels que **la duré d'exposition** (10 à 30min entre 10h et 15h est souvent suffisante) ,**la couleur de peau** (Car la mélanine bloque les UVB) , **l'âge** (une capacité réduite à produire la vitamine D), **vêtement et crème solaire** (Ils limitent ou empêchent le contact direct des UVB avec la peau) et **la saison et latitude** (En hiver ou dans les pays éloignés de l'équateur, la synthèse est réduite) .

Les patients déjà diagnostiqués avec un cancer du sein et qu'ont des niveaux adéquats de vitamine D semblent être associé a un meilleur pronostic, notamment en réduisant les risques de récidive et en améliorant la survie *Carlberg et al (2020)*.

2.6.4 Recommandations issues de l'analyse des données :

2.7.4.1. Prévention : Il est nécessaire de maintenir des niveaux adéquats de vitamine D, un intervalle entre 15- 20µg / jour (600-800 UI) est recommandé pour la santé globale **Bouillon et al.,(2022)**.

2.7.4.2. Diagnostic et traitement : Les patientes déjà atteintes de cancer du sein devrait envisager une supplémentations avec des doses bien précises **Giustina et al (2020)**.

2.7.4.3. Supplémentations sure : Eviter les surdosages (au delà de 100ng/ml) pour éviter la toxicité et les effets secondaires tels que l'hypercalcémie **Giustina et al (2020) ;Williamson et al.,(2024)**.

2.6.5 Perspectives futurs :

La recherche actuelle continue d'explorer des questions importants, tels que :

- **Le rôle des variations génétiques de VDR ?**
- **Les doses optimales de vitamine D pour la prévention et l'amélioration de traitement ?**
- **Les interactions potentielles entre la vitamine D et les traitements anticancéreux ou l'alimentation ?**

3. Chapitre II: matériels et méthodes.

1.Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective quantitative qualificative réalisée sur des patientes atteintes de cancer du sein. Dans le but d'évaluer l'impact de la carence en vitamine D sur l'apparition du cancer du sein.

Notre travail a été effectué sur une période de 03 mois (d'avril à juin 2025) au niveau de service d'oncologie médical du CAC du CHU Frantz Fanon. Les analyses biologiques ont été réalisés au niveaux de plusieurs laboratoire d'analyses médicales à savoir :

- Laboratoire de service T.O.T de CHU FRANTZ Fanon.
- Laboratoire de l'EPH Bachir Mentouri -KOUBA-
- Laboratoire privé OULED ROUIS -Bab Dzair -Blida.
- Laboratoire privé GHERBI LAB -Cité Naimi- Blida.

2. Population d'étude :

L'étude a concerné un échantillon N=30 de femmes atteintes de cancer du sein suivies au service d'oncologie médicale du CAC du CHU Frantz Fanon âgées de **36ans** jusqu'à 74ans, ainsi qu'un échantillon N=31 de femmes saines témoins de 23ans jusqu'à 83ans. Considérées comme groupe témoin.

2.1 Les critères d'inclusion étaient :

- Femmes adultes (≥ 18 ans).
- Diagnostiquées avec un cancer du sein confirmé.
- Suivies dans le service d'oncologie pendant la période de l'étude.
- Ayant donné leur consentement oral pour participer à l'étude.

2.2 Les critères d'exclusion étaient :

- Hommes.
- Femmes (<18 ans).
- Femmes atteintes avec autres types de cancer

3. Matériel biologique et échantillonnage du sang :

Le dosage de la vitamine D sérique a été effectué à l'aide d'un kit ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), utilisant la méthode du **double sandwich**. Le matériel utilisé comprend :

- Tubes héparines ou secs (tout dépend de l'automate utilisé).
- Micro pipette de précision (200ml/100ml).
- Automate : Vidas.
- Automate : cobas pure.
- Automate MAGLUMI X3 Snibe.
- Automate MAGLUMI 2000 Snibe.
- Logiciel VIDAS.
- Logiciel Cobas.
- Logiciel Snibe.
- Centrifugeuse (ROTOFIX 32A).
- Agitateur.
- Racks.
- Réactifs standard **R1** : Réactif de libération / **R2** : Traceur marqué au ruthénium /

R3 : Particules magnétiques avec anticorps / Électrodes intégrées dans l'automate.

- solutions tampons fournis par le fabricant du kit.
- **SPR** (Solid Phase Receptacle) : pipette solide pré-enduite d'un anticorps anti-vitamine D
- Cartouche réactive (strip) : contient les réactifs lyophilisés, substrats, conjugué enzymatique, etc.

4. Méthode :

4.1 Protocole :

Prélèvement et échantillonnage sanguins sur tube héparine ou sec (tout dépend de l'automate utilisé) .La population cible est représentée par des patientes atteintes de cancer du sein âgées entre 37ans et 74ans. Et le groupe témoin de 23ans jusqu'à 83ans.

La forme principale circulante dans le sang de la vitamine D est représentée par 25 hydroxyvitamine D [25(OH)D].

En raison de la sensibilité de cette molécule à la lumière, à la température et au temps, les produits sanguins destinés au dosage de la 25(OH)D sont classés comme ingrédients urgents. Il est donc nécessaire de traiter les échantillons au plus tard trois heures après le prélèvement. En cas de retard ou d'interruption logistique, les sérums sont conservés par congélation à -20 °C afin de maintenir leur stabilité jusqu'au moment de l'analyse. Après la

phase de centrifugation permettant la séparation du sérum, les échantillons sont rapidement placés dans des automates d'analyse immuno-enzymatique afin de déterminer le dosage conformément aux instructions du fabricant du kit.

4.1.1 Dosage de la 25 hydroxy-vitamine D :

Le dosage de la vitamine D est un test quantitatif consiste à mesurer la concentration de la 25(OH)D totale dans le plasma humain. La forme principale et stable circulante dans le sang .

5.1.1.1 Dosage de la vitamine D dans le Cobas Pure :

5.1.1.1.1 Principe de fonctionnement de l'automate :

Le Cobas Pure est un analyseur de diagnostic développé par Roche Diagnostics. traitant entre 50 et 300 échantillons par jour. Il automatise de nombreuses taches manuelles ,il est aussi capable d'analyses divers types d'échantillons(plasma, le sérum, le sang total et le liquide Céphalo-rachidien ...etc).

Le principe de dosage de ces automates repose sur des techniques analytiques automatisées combinant la chimie clinique (dosages photométriques) , réactions enzymatiques ou colorimétriques entre les réactifs et les analytes présents dans l'échantillon, la variation d'absorbance de la lumière est mesurée

L'immunochimie (électrochimieluminescence) ECLIA : technique basée sur la liaison antigène –anticorps ou un complexe est formé puis détecté via une réaction électrochimiluminescente, une lumière est émise lors de la réaction chimique et mesurée ; l'intensité lumineuse est proportionnelle à la concentration de l'analyte par exemple le dosage des hormones, de marqueurs tumoraux et de vitamines. Et les électrolytes (électrodes sélectives d'ions) : c'est l'utilisation d'électrodes spécifiques à chaque ion pour mesurer directement leur concentration dans l'échantillon, la détection du résultat est représentée par la différence de potentiel électrique générée par des électrodes en présence de ion cible comme pour le sodium, potassium, chlorure, calcium.

5.1.1.1.2 Les étapes de dosage de la vitamine D dans ces automates :

L'appellation du test est **25-OH Vitamine D total assay (ECLIA)**.Basé sur un principe d'une **immunoanalyse compétitive** avec **déplacement de la vitamine D liée aux protéines de transport** par des réactifs spécifiques.

1) Libération de la vitamine D :

La **vitamine D** est étroitement liée à la **protéine de liaison à la vitamine D (DBP)** dans le sang. Un **réactif de libération** est ajouté pour **séparer la vitamine D** de cette protéine. Cela rend la **25(OH)D disponible pour le dosage**.

2) Réaction compétitive (phase 1) :

Un **anticorps spécifique** de la **25(OH)D** est immobilisé sur **des particules magnétiques**. En parallèle, une **vitamine D marquée** (conjuguée à un traceur chimiluminescent – ruthénium) est introduite.

- Compétition :

La vitamine D native (échantillon) et la vitamine D marquée **compétitionent** pour se lier à l'anticorps.

3) Séparation et lavage (phase 2) :

Un **aimant** attire les particules magnétiques liées aux anticorps. Tout ce qui n'est pas fixé est lavé (vitamine D libre, excès de traceur...).

4) Détection chimiluminescente :

Un **agent déclencheur (propre à la ECLIA)** est ajouté. Si la **vitamine D marquée** est liée à l'anticorps, elle produit une **émission lumineuse** mesurable. La **lumière émise est inversement proportionnelle** à la concentration de vitamine D dans l'échantillon.

Plus il y a de **vitamine D native**, moins de traceur se fixe, donc **moins de lumière** est émise.

5.1.1.1.3 Avantages de la méthode Cobas ECLIA :

- Fiable et automatisé.
- Compatible sérum et plasma hépariné.
- Très faible volume d'échantillon requis.
- Bon accord avec les méthodes LC-MS/MS (méthode de référence).

5.1.1.2 Principe du dosage de la vitamine D dans le VIDAS :

Le **VIDAS** est un **automate d'analyse médicale** développé par **bioMérieux**, utilisé dans les laboratoires de biologie pour réaliser des **dosages immunologiques automatisés**. Son nom est l'acronyme de : **VIDAS = Vity Immuno Diagnostic Assay System**. Le nom de test est **VIDAS® 25 OH Vitamin D Total**

5.1.1.2.1 Principe de la méthode (ELFA) :

Le test est une **immuno-analyse compétitive** à lecture fluorescente enzymatique.

5.1.1.2.2 Étapes du dosage de la vitamine D dans Vidas :

1) Préparation et chargement :

- Le technicien charge l'échantillon de **sérum ou plasma hépariné** dans la machine.
- L'automate introduit automatiquement le SPR et le strip correspondant au test.

2) Libération de la vitamine D :

- La 25(OH)D est liée à des protéines dans le sang.
- Un **réactif de libération** (présent dans le strip) la **dissocie de sa protéine de transport** (DBP).

3) Réaction immunologique compétitive :

- La **vitamine D native (libérée)** et une **vitamine D marquée à l'enzyme (conjugué)** **compétitionnent** pour se fixer à l'anticorps fixé dans le SPR. **Plus la concentration en vitamine D native est élevée**, moins de vitamine D marquée se fixe au SPR.

4) Lavage :

- Le SPR effectue des lavages pour éliminer tout excès de réactif ou de conjugué non lié.

5) Ajout du substrat (MUP) :

Un substrat **fluorogénique** est ajouté : **MUP** (4-Méthylumbelliferyl phosphate). Si l'enzyme est présente sur le SPR (conjugué fixé), elle **clive le MUP** → production d'un **signal fluorescent**.

6) Détection et lecture :

- L'automate mesure la **fluorescence émise**.
- Le signal est **inversement proportionnel** à la concentration en vitamine D :
 - Beaucoup de vitamine D → peu de fluorescence (car peu de conjugué fixé)
 - Peu de vitamine D → forte fluorescence.

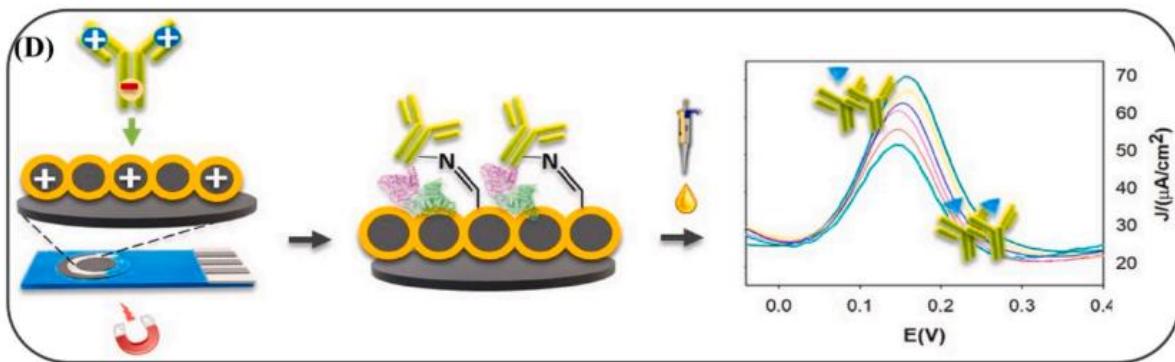


Figure 10. Illustration schématique d'un immunocapteur électrochimique pour l'analyse d'échantillons de sérum de vitamine D3 (Polli *et al*, 2023).

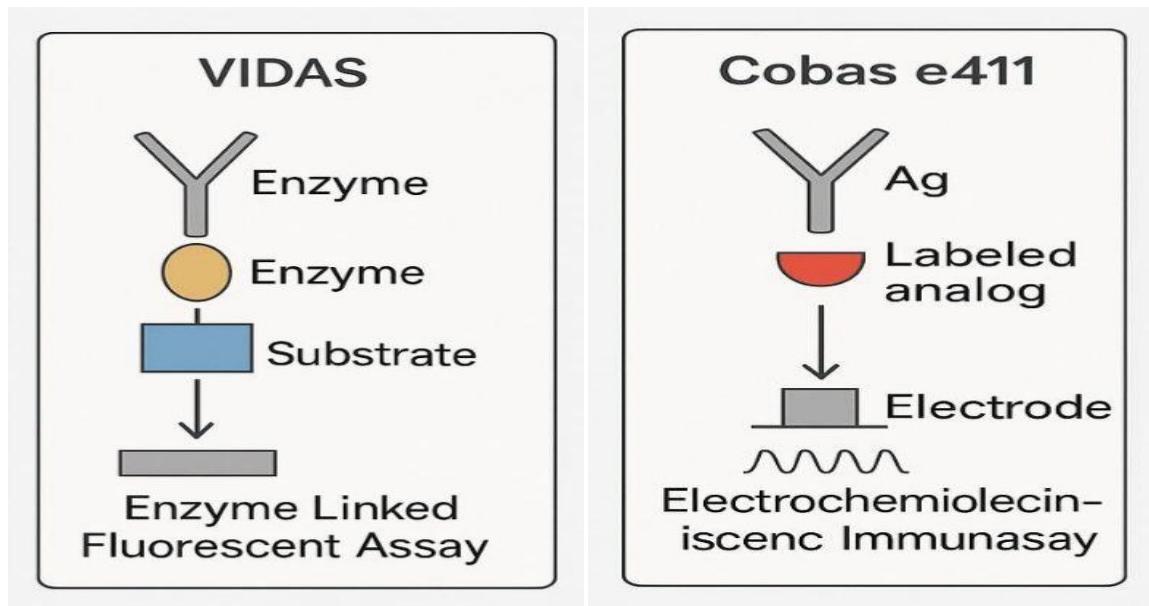


Figure 11. schémas des deux techniques (**ELFA**) utilisée dans le Vidas et (**ECLIA**) utilisée dans le Cobas. (Producteur)

5.1.1.3 Dosage de la 25 hydroxy-vitamine D dans le Snibe Maglumi X3 et 2000

Plus :

Le dosage de la vitamine D a été réalisé à l'aide de l'automate SNIBE (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering), un analyseur immunologique automatisé basé sur la technique de chimiluminescence (CLIA).

Le principe de fonctionnement repose sur une réaction immunologique spécifique, au cours de laquelle l'analyte à doser 25(OH) vitamine D se lie à des anticorps spécifiques couplés à une enzyme marquée.

L'émission de lumière résultant de la réaction de chimiluminescence est proportionnelle à la concentration de l'analyte présent dans l'échantillon.

Ce système permet ainsi un dosage rapide, précis et automatisé, avec une grande reproductibilité des résultats.

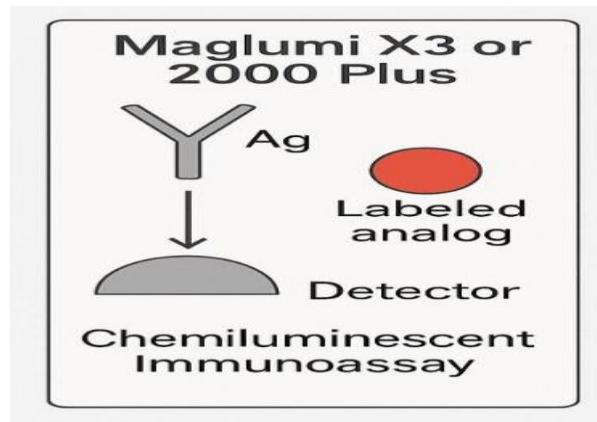


Figure 12. Schéma de technique de CLIA utilisé dans le **Snibe**. (Producteur)

5.2 Pourquoi le prélèvement du sang se fait seulement dans deux types de tubes (Dans le cas de dosage de la25(OH)D) :

Pour la vitamine D on utilise seulement le tube sec et héparine pour ces raisons :

1-Tube sec (rouge) :

- Ne contient pas d'anti coagulant.
- Permet d'obtenir le sérum.
- La vitamine D est liposoluble et stable dans le sérum.
- Le sérum est compatible avec les techniques d'immunodosage ou LC-MS/MS utilisées pour le dosage.
- Les interférences sont minimales.

2-Tube héparine (vert) :

- Contient Héparine (lithium ou sodium).
- **Permet d'obtenir : Du plasma hépariné.**
- L'héparine **n'interfère pas** avec le dosage de la vitamine D.
- Utilisé lorsque le **plasma est accepté** par l'automate ou le protocole d'analyse.
- Alternative fiable si le sérum n'est pas disponible.

5.3 Normes utilisées :

Dans le dosage de la **25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]**, plusieurs **normes internationales** sont utilisées pour garantir la **fiabilité, la comparabilité et la qualité des résultats**. Tels que :

5.3.1 Les normes de concentration :

Tableau VI: Valeurs de références (*valeurs internationales*).

Statut en vitamine D	Valeur sérique du 25(OH)D
Carence sévère	≤ 10 nb/ml
Carence	10-20 nb/ml
Insuffisance	21-29 nb/ml
Suffisance	30-100 nb/ml
Toxicité	≥ 100 nb/ml

5.3.2 Normes techniques :

Il existe plusieurs techniques de dosage, et les normes varient selon la méthode. Les plus courantes sont :

- **ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)** : très utilisée dans les laboratoires.
- **CLIA (Chémiluminescence Immunoassay)** : méthode automatisée plus sensible.
- **LC-MS/MS (Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse)** : méthode de référence internationale (gold standard), très précise.

5.3.3 Normes de qualité des laboratoires :

Les laboratoires doivent suivre des exigences de qualité comme :

- **ISO 15189** : normes de qualité pour les laboratoires médicaux.
- **Contrôles de qualité internes et externes.**
- Validation des résultats avec des **courbes d'étalonnage, duplicates, témoins négatifs et positifs.**

5.3.4 Normes de conservation et manipulation :

- Température : conserver le sérum à **–20°C ou –80°C** en cas de délai.
- Délai maximum entre prélèvement et dosage : idéalement **≤ 3 h**.
- Protection de l'échantillon de la **lumière et chaleur**, car la vitamine D est photosensible.

6. Outils de collecte de données :

Un questionnaire structuré a été élaboré pour recueillir des informations sociodémographiques (âge, niveau d'étude...), les habitudes de vie (exposition au soleil, usage de crème solaire, type d'alimentation, prise de suppléments vitaminiques, etc.) et l'historique médical (diagnostic de cancer du sein ou non). Ce questionnaire a été administré auprès des deux groupes. (**Cashman et al., 2021 ; Bouillon et al., 2022**)

7. Analyses Statistiques :

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel

- EXCEL.

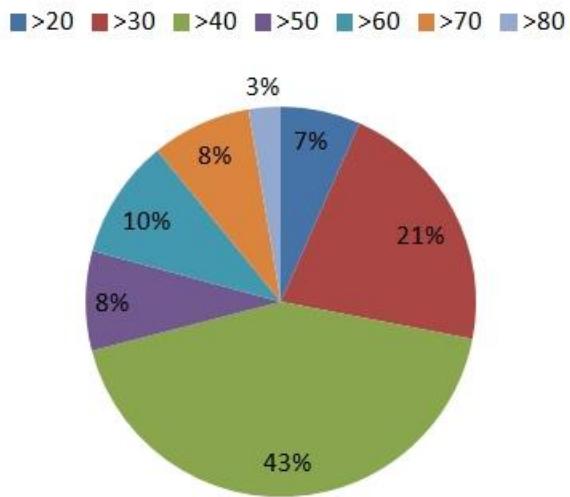
Chapitre III: Résultats et discussion.

Cette section vise à présenter et à analyser les résultats obtenus dans le cadre de l'étude portant sur les facteurs pouvant influencer le taux de vitamine D chez les femmes, en particulier en relation avec la présence ou non d'un cancer du sein. L'objectif principal est d'examiner si certaines variables biologiques, nutritionnelles, comportementales ou personnelles pourraient contribuer à expliquer une éventuelle différence entre les deux groupes étudiés : les femmes atteintes de cancer du sein (C.S) et les femmes non malades (N.M).

Plusieurs paramètres ont ainsi été pris en compte. Tout d'abord, les antécédents familiaux de cancer du sein ont été évalués, dans le but d'identifier l'existence d'un terrain héréditaire. Ensuite, une attention particulière a été portée aux habitudes alimentaires, notamment la consommation d'aliments naturellement riches en vitamine D (poissons gras, œufs, champignons), leur fréquence de consommation (hebdomadaire ou mensuelle), ainsi que la prise d'aliments enrichis en vitamine D.

D'autres facteurs susceptibles d'influencer le statut en vitamine D ont également été considérés, tels que la prise de médicaments pouvant interagir avec le métabolisme de cette vitamine, ou encore la présence de certaines pathologies chroniques ou aiguës pouvant altérer son absorption ou sa synthèse. L'exposition solaire, principale source naturelle de vitamine D, a également été évaluée, de même que la perception personnelle des participantes concernant l'effet de la vitamine D sur leur santé globale.

L'ensemble de ces données est présenté sous forme de graphes et d'histogrammes, afin de mettre en évidence les différences et similitudes entre les deux groupes. Les résultats sont ensuite discutés à la lumière des connaissances scientifiques actuelles, dans le but d'identifier d'éventuelles associations entre le statut en vitamine D et le risque de cancer du sein.



Répartition des participantes selon l'âge:

Figure 13. Répartition de l'âge.

-Cette figure circulaire illustre la répartition des participantes selon les tranches d'âge, en regroupant à la fois les femmes atteintes de cancer du sein et celles non atteintes. La tranche d'âge la plus représentée est celle des 40–50 ans, qui constitue 43 % de l'échantillon, ce qui reflète une prédominance des participantes dans cette période d'âge actif, souvent associée à un suivi médical plus régulier. Elle est suivie par la tranche 50–60 ans (21 %), puis par les tranches 30–40 ans (10 %) et 20–30 ans (8 %). Les classes d'âge supérieures à 60 ans (60–70 ans, 70–80 ans et >80 ans) représentent ensemble une proportion plus faible, totalisant environ 18 % des cas. Cette distribution suggère que l'étude porte majoritairement sur des femmes d'âge moyen, ce qui est pertinent pour l'évaluation de facteurs de risque liés au cancer du sein, notamment l'âge, qui est un facteur de risque bien établi.

-La répartition de l'échantillon montre une nette prédominance des femmes âgées de 40 à 50 ans (43 %), suivie des tranches 50–60 ans (21 %) et 30–40 ans (10 %). Cette distribution est cohérente avec les données épidémiologiques actuelles, car le cancer du sein touche principalement les femmes entre 40 et 70 ans, avec un pic d'incidence entre 45 et 65 ans (**INCa, 2023 ; Ferlay et al., 2021**). Ainsi, cette structure par âge reflète une population à risque accru de cancer du sein, ce qui est pertinent pour des recherches ciblant les liens entre facteurs nutritionnels, hormonaux et carences vitaminiques.

Par ailleurs, cette répartition est également importante dans le contexte de la vitamine D, dont les besoins et le métabolisme varient avec l'âge. Plusieurs études ont mis en évidence une prévalence plus élevée de la carence en vitamine D chez les femmes âgées, en

particulier après 50 ans, en raison de la baisse de la synthèse cutanée, de l'exposition solaire réduite, et d'une alimentation souvent moins riche en sources de vitamine D (**Lips et al., 2019 ; Holick, 2007**). En Algérie, cette situation est accentuée par des facteurs culturels (port du voile, habitudes alimentaires) qui limitent l'exposition au soleil et la consommation de sources naturelles de vitamine D (**Moubarak et al., 2021**).

Le taux de vitamine D selon l'âge :

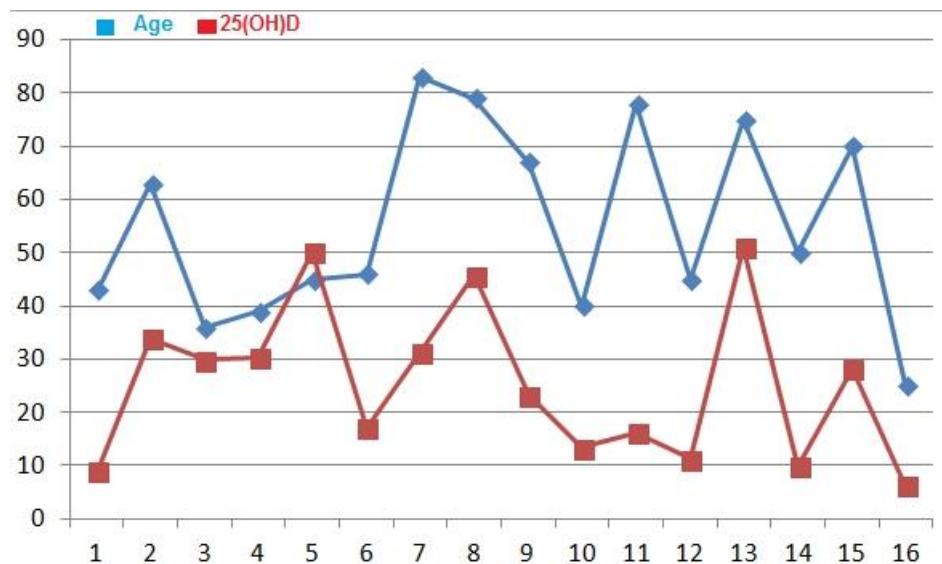


Figure 14. graphe croisé de taux de vitamine D selon l'âge.

Ce graphique croisé illustre l'évolution des taux de vitamine D (25(OH)D) en fonction de l'âge des participantes (points 1 à 16 représentant des individus ou des sous-groupes d'âge). On observe que les valeurs du taux de vitamine D varient fortement, mais montrent une tendance générale à la baisse avec l'âge. Tandis que certaines personnes jeunes présentent des taux relativement faibles, la majorité des valeurs les plus basses de vitamine D (<20 nb/ml) concernent les tranches d'âge avancées.

Cette courbe suggère une corrélation inversée entre l'âge et la concentration en vitamine D : plus l'âge augmente, plus le taux de 25(OH)D a tendance à diminuer, bien que quelques pics isolés (ex. : point 5 et 13) indiquent des variations interindividuelles possibles dues à d'autres facteurs (exposition solaire, alimentation, supplémentation, etc.). La relation entre âge avancé et carence en vitamine D est bien documentée dans la littérature scientifique. Plusieurs mécanismes physiopathologiques expliquent cette tendance :

-Réduction de la synthèse cutanée de vitamine D avec l'âge, selon **Holick et al. (2007)**, la capacité de la peau à produire de la vitamine D3 sous l'effet des rayons UVB diminue de plus de 50 % chez les personnes âgées de plus de 70 ans, en comparaison aux jeunes adultes.

-Diminution de l'exposition solaire : Les personnes âgées sortent souvent moins, ou sont institutionnalisées, ce qui limite leur exposition directe au soleil, facteur clé dans la synthèse naturelle de vitamine D (*Kennel et al., 2010*).

-Altérations de l'absorption intestinale ou insuffisance rénale : l'efficacité de l'absorption intestinale peut être altérée chez les personnes âgées, et la capacité rénale à convertir la vitamine D en sa forme active (calcitriol) diminue également (**Bouillon et al., 2019**).

-Habitudes culturelles (ex. : port du voile) : En Algérie, des facteurs socio-culturels comme le port du foulard chez les femmes peuvent réduire fortement l'exposition solaire, et donc la production de vitamine D (**Moubarak et al., 2021**).

Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen kg/m² :

L'IMC est un indicateur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne en rapportant son poids à sa taille. Avec la formule **IMC = Poids (kg) ÷ [Taille (m)]²**. Et valeur de référence comme suit :

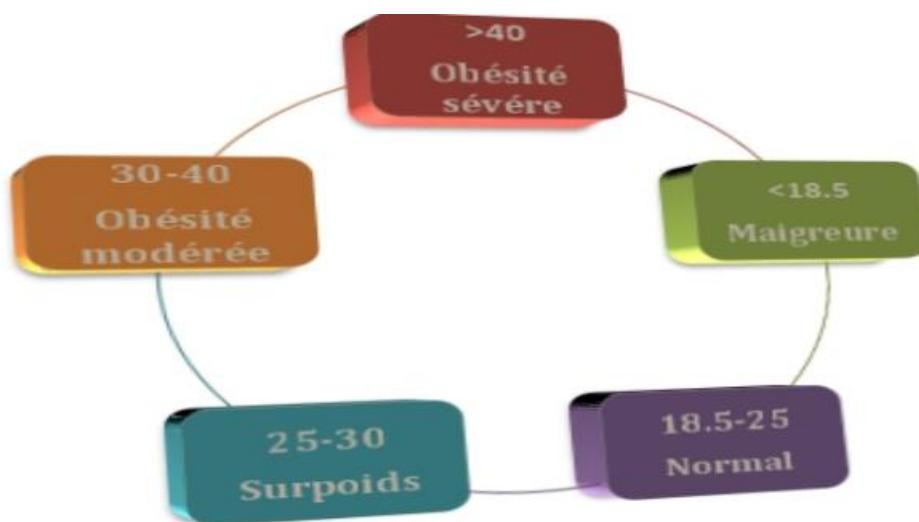


Figure 15. Valeurs de référence de l'indice de masse corporelle. (valeurs internationales)

Répartition des participantes selon l'IMC :

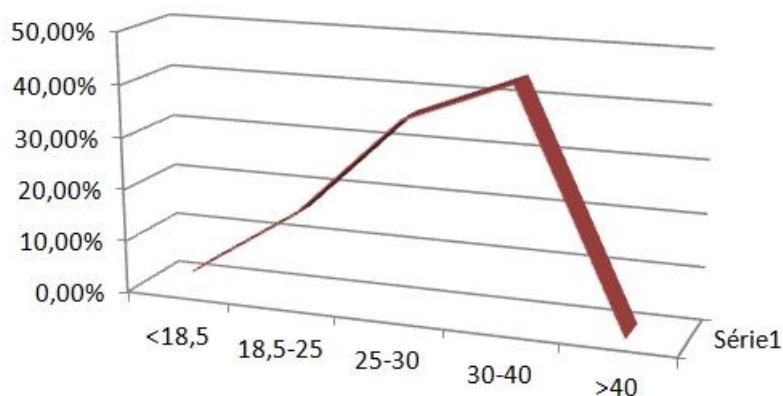


Figure16. graphe de repartition selon l'IMC.

Ce graphe représente la distribution des participantes (femmes atteintes et non atteintes de cancer du sein) selon différentes classes d'IMC. On observe que la majorité des participantes ont un IMC compris entre 25 et 40, avec un pic autour de la catégorie 30–40, qui atteint près de 45 % de l'échantillon. Cela indique une prévalence importante du surpoids et de l'obésité parmi les femmes de l'étude. À l'inverse, les catégories <18,5 (maigreur) et >40 (obésité morbide) sont très peu représentées.

Lien entre IMC élevé et cancer du sein

De nombreuses études ont établi un lien clair entre l'obésité et le risque accru de cancer du sein, surtout chez les femmes ménopausées. L'excès de tissu adipeux favorise une augmentation de l'aromatisation des androgènes en oestrogènes, contribuant ainsi à la stimulation de la croissance des cellules mammaires (**Lahmann et al., 2004 ; Renehan et al., 2008**).

Impact de l'IMC sur la vitamine D

Un IMC élevé est également associé à un risque accru de carence en vitamine D. La vitamine D étant liposoluble, elle a tendance à se stocker dans le tissu adipeux, réduisant sa biodisponibilité dans la circulation sanguine (**Wortsman et al., 2000**). Cela explique que les femmes en surpoids ou obèses puissent présenter des taux de 25(OH)D inférieurs, même avec une exposition solaire suffisante.

Des études régionales confirment cette tendance : en Algérie et au Maghreb, la prévalence de l'obésité est en augmentation chez les femmes, surtout après 40 ans, et cela coïncide avec des taux alarmants de carence en vitamine D. Le port de vêtements couvrants, la sédentarité et les habitudes alimentaires riches en glucides aggravent cette situation (**Bendahmane et al., 2022 ; Moubarak et al., 2021**).

Ce graphe met en lumière une prévalence importante du surpoids et de l'obésité chez les femmes étudiées, ce qui a des implications majeures sur la santé, notamment en lien avec le cancer du sein et les carences en vitamine D. Ces résultats renforcent la nécessité de politiques de santé publique axées sur la prévention de l'obésité, l'éducation nutritionnelle et la surveillance du statut vitaminique, particulièrement chez les femmes à risque.

Le taux de vitamine D selon l'IMC:

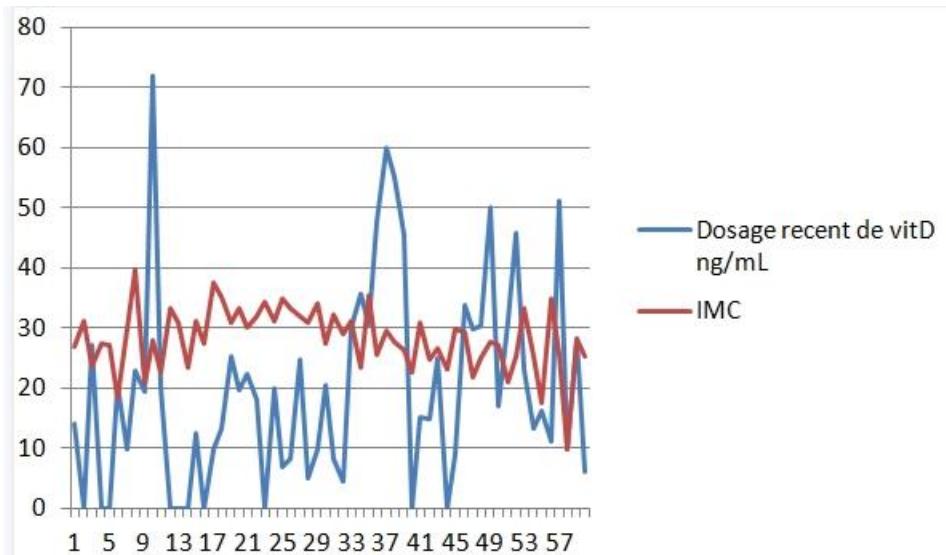


Figure 17. graphe croisé de taux de vitamine D selon l'IMC.

On observe une tendance inverse entre l'IMC et le taux de vitamine D : lorsque l'IMC est élevé, le taux de vitamine D a tendance à être faible, et inversement. Bien que certaines valeurs montrent des pics isolés (valeurs élevées de vitamine D malgré un IMC élevé), la corrélation globale suggère que les participantes avec un IMC élevé présentent souvent des taux de vitamine D insuffisants voire déficients (<20 ng/mL).

L'inversement observé entre l'IMC et le taux de vitamine D est bien documenté dans la littérature. En effet, plusieurs études cliniques ont démontré que l'excès de masse grasse réduit la biodisponibilité de la vitamine D. Celle-ci étant liposoluble, elle est séquestrée dans le tissu adipeux, ce qui la rend moins disponible dans la circulation sanguine (**Wortsman et al., 2000 ; Drincic et al., 2012**).

Cette carence en vitamine D chez les personnes obèses est associée à plusieurs complications :

Augmentation de la résistance à l'insuline, Inflammation chronique de bas grade, Risques accrus de cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein, en particulier chez les femmes ménopausées (**Lahmann et al., 2004 ; Bertone-Johnson, 2005**).

Dans le contexte algérien, plusieurs études régionales ont mis en évidence la prévalence élevée du surpoids et de l'obésité chez les femmes, surtout après 40 ans, corrélée à des taux très bas de vitamine D. Cela s'explique par :

Une alimentation riche en glucides raffinés et pauvre en sources de vitamine D, Une faible activité physique, Le port de vêtements couvrants réduisant l'exposition solaire (**Moubarak et al., 2021 ; Bendahmane et al., 2022**).

Le graphe illustre un phénomène bien reconnu : plus l'IMC augmente, plus le risque de carence en vitamine D est élevé. Ce lien inverse constitue un facteur de vulnérabilité important chez les femmes, particulièrement en âge moyen ou avancé. Il justifie des interventions préventives combinées, ciblant à la fois la réduction du surpoids et l'amélioration du statut en vitamine D, par des stratégies alimentaires, l'activité physique, et la supplémentation contrôlée.

B-Discussion sur les informations médicales:

Répartition selon les antécédents familiaux de cancer du sein :

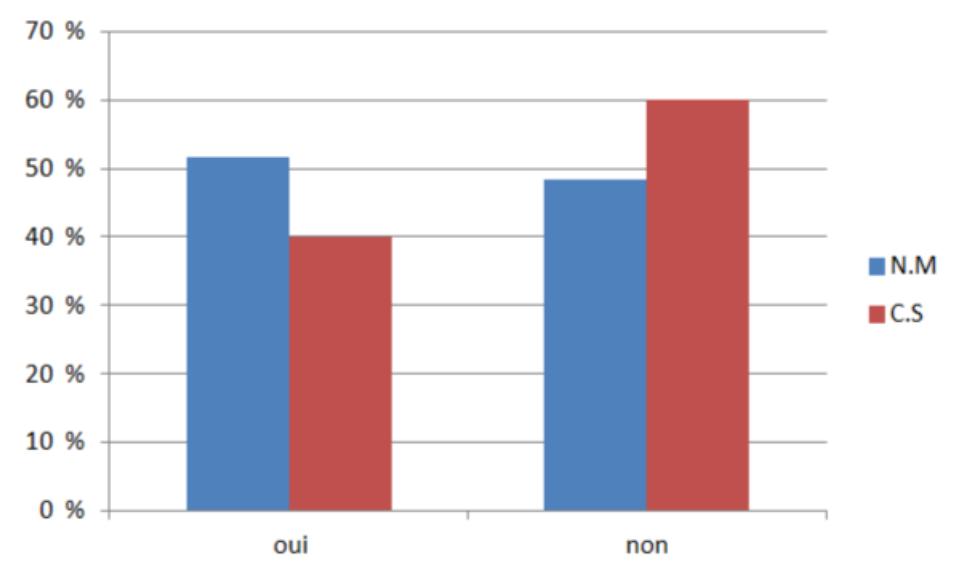


Figure18. Répartition des antécédents familiaux de cancer du sein chez les femmes atteintes (C.S) et non malades (N.M).

-Cet histogramme compare la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein entre deux groupes :

-N.M (Non Malades) : femmes ne souffrant pas de cancer du sein.

-C.S (Cancer du Sein) : femmes atteintes de cancer du sein.

-Réponse "Oui" (elles ont des antécédents familiaux de cancer du sein) :

Environ 52 % des N.M déclarent avoir des antécédents familiaux.

Environ 40 % des C.S déclarent aussi en avoir.

Les femmes non malades sont légèrement plus nombreuses à déclarer des antécédents familiaux que les femmes malades, ce qui peut paraître contre-intuitif.

Réponse "Non" (aucun antécédent familial) :

Environ 48 % des N.M n'ont pas d'antécédents.

Environ 60 % des C.S n'ont pas d'antécédents familiaux.

La majorité des femmes atteintes de cancer du sein n'ont pas d'antécédents familiaux, ce qui indique que le cancer peut apparaître même en l'absence d'hérédité. D'après la littérature, **Talwar, Jain, (2023)**.

-Dans notre étude, menée auprès de 61 participantes (30 femmes atteintes de cancer du sein et 31 femmes saines), nous avons observé que les femmes non malades étaient légèrement plus nombreuses à déclarer des antécédents familiaux de cancer du sein que les femmes malades. Ce résultat, à première vue paradoxal, suggère que le cancer du sein peut survenir même en l'absence d'hérédité familiale clairement identifiée. Cette observation met en évidence la complexité multifactorielle de la maladie, impliquant non seulement des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux, hormonaux, nutritionnels et liés au mode de vie.

Des études antérieures, comme celle de **Zhou et al. (2014)**, réalisée en Chine sur un échantillon cas-témoin, ont pourtant montré un risque significativement accru (OR = 2,13 ; IC 95 % : 1,49–3,04) chez les femmes ayant un parent au premier degré atteint d'un cancer du sein. Ce risque atteignait même un OR de 2,99 (IC 95 % : 1,62–5,51) chez les femmes de moins de 50 ans avec d'autres antécédents familiaux de cancer. Toutefois, ces données ne contredisent pas nos résultats, mais soulignent plutôt que l'hérédité n'est qu'un facteur parmi d'autres, et que l'absence d'antécédents familiaux ne protège pas totalement contre la survenue du cancer du sein. Ces conclusions appellent à une approche plus globale du dépistage, qui ne se limite pas uniquement à l'histoire familiale.

Consommation des médicaments contraceptifs:

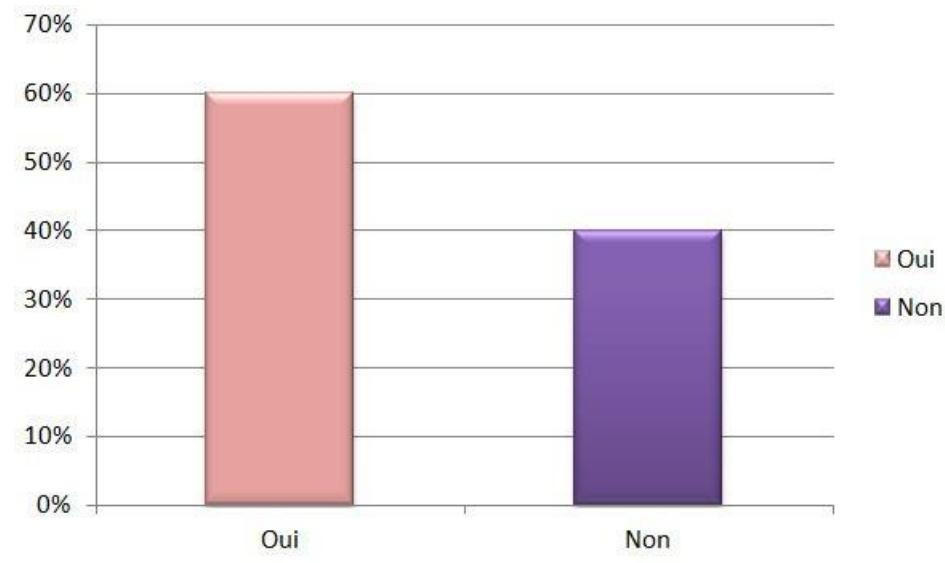


Figure 19. Répartition de consommation des contraceptifs.

Cet histogramme montre la répartition des réponses à une question binaire (« Oui » ou « Non »). 60 % des répondants ont choisi « Oui ». 40 % ont choisi « Non ».

L'écart entre les deux modalités est de 20 points de pourcentage, ce qui indique une majorité nette pour le « Oui ».

Répartition selon les résultats du bilan rénal :

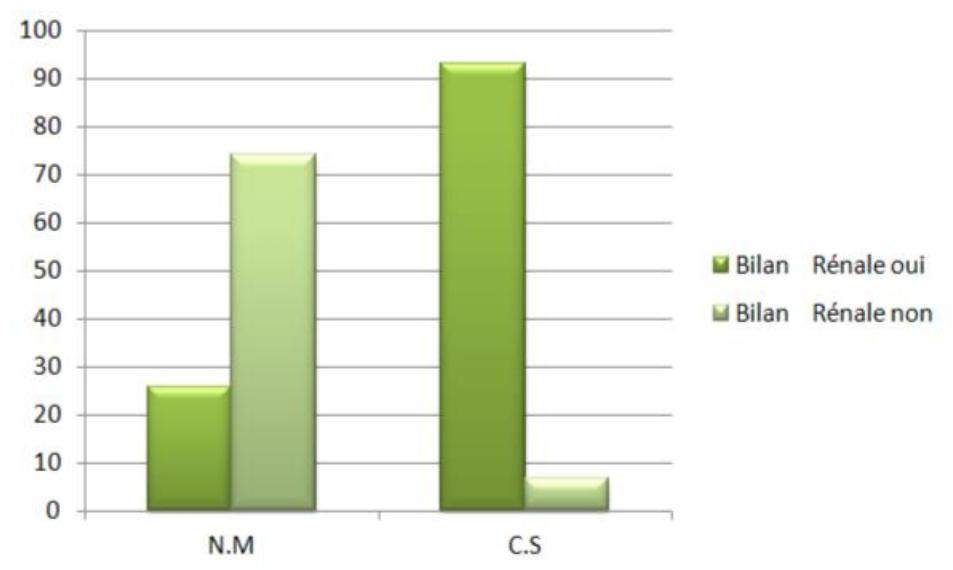


Figure 20. Histogramme du bilan rénal.

-L'histogramme met en évidence une nette différence entre les deux groupes concernant la réalisation du bilan rénal. Parmi les femmes atteintes de cancer du sein (C.S), 93,3 % ont

déclaré avoir effectué ce bilan, contre seulement 25,8 % chez les femmes non malades (N.M). Cette disparité traduit une surveillance médicale plus rigoureuse chez les patientes cancéreuses, en raison notamment des risques d'atteintes rénales liés aux traitements.

Ce point est particulièrement important lorsqu'on s'intéresse au métabolisme de la vitamine D, qui dépend directement du bon fonctionnement rénal. En effet, le rein joue un rôle essentiel dans la conversion de la vitamine D en sa forme active (calcitriol). Une fonction rénale altérée peut donc entraîner une diminution de cette activation, avec pour conséquence un déficit fonctionnel en vitamine D, même si les apports alimentaires ou l'exposition solaire sont suffisants.

Plusieurs études **Dai et al., (2021) ; Morley et Murray., (2022)** ont montré que chez les patientes atteintes de cancer, en particulier celles sous traitement, les atteintes rénales peuvent nuire à l'équilibre phosphocalcique et à l'absorption intestinale du calcium via la vitamine D. Une altération de la fonction rénale, même légère, peut ainsi affecter négativement les niveaux circulants de calcitriol, ce qui a été associé à une augmentation du risque de fatigue, de perte osseuse et de complications métaboliques chez les patientes cancéreuses.

En revanche, le faible taux de réalisation du bilan rénal chez les femmes non malades pourrait laisser passer des insuffisances rénales silencieuses non détectées, ce qui fausserait l'interprétation des taux de vitamine D dans cette population. Il devient alors essentiel de prendre en compte l'état rénal dans toute évaluation du statut en vitamine D.

En conclusion, les données de cet histogramme confirment l'importance du suivi rénal, en particulier dans un contexte où la vitamine D joue un rôle majeur dans l'immunité, le métabolisme osseux et la prévention des complications. L'interprétation du statut en vitamine D, que ce soit dans le cadre d'une pathologie ou non, ne peut donc être dissociée de l'évaluation de la fonction rénale.

- Répartition selon le bilan hépatique :

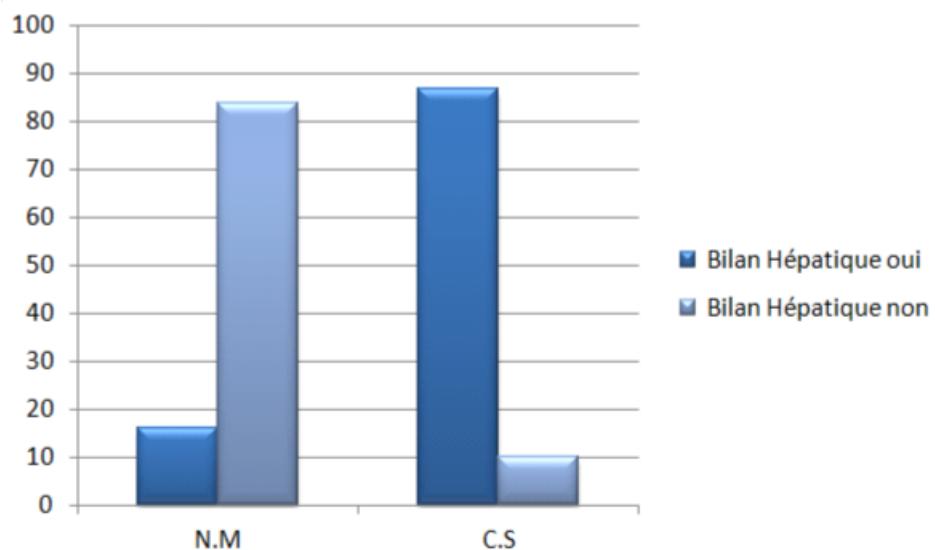


Figure 21. Répartition selon le bilan hépatique.

L'histogramme met en évidence une forte différence entre les deux groupes concernant la réalisation du bilan hépatique. Chez les femmes atteintes de cancer du sein (C.S), 86,7 % ont déclaré avoir réalisé ce bilan, contre seulement 16,1 % chez les femmes non malades (N.M). Cette différence reflète un suivi médical renforcé dans le cadre du cancer, notamment pour surveiller les effets secondaires des traitements sur le foie.

Ce point est particulièrement pertinent lorsqu'on aborde le métabolisme de la vitamine D, qui dépend étroitement de la fonction hépatique. En effet, après son apport par l'alimentation ou la synthèse cutanée, la vitamine D doit subir une première transformation dans le foie pour devenir la 25-hydroxyvitamine D (calcidiol), forme circulante utilisée comme indicateur du statut en vitamine D. Si la fonction hépatique est altérée, cette conversion peut être insuffisante, entraînant un faux déficit en vitamine D ou une réelle carence, malgré une exposition solaire ou un apport nutritionnel adéquat.

Les traitements anticancéreux peuvent également aggraver la situation, en augmentant le stress hépatique ou en provoquant des atteintes hépatiques directes. Des études ont montré que la chimiothérapie peut entraîner des perturbations hépatiques significatives, avec des élévations des transaminases et de la bilirubine, pouvant compromettre le métabolisme normal de la vitamine D. Chez les patientes atteintes de cancer du sein, cela peut se traduire par une diminution des taux de calcidiol, et donc par une altération du statut vitaminique, indépendamment des apports.

En parallèle, chez les femmes non malades, le faible recours au bilan hépatique pourrait masquer des troubles hépatiques discrets, mais suffisants pour perturber le métabolisme de la vitamine D. Cela souligne l'importance de considérer l'état du foie lors de l'évaluation des taux de vitamine D, même en dehors d'un contexte pathologique.

En conclusion, ces résultats confirment le rôle central du foie dans la régulation du statut en vitamine D. La surveillance hépatique apparaît essentielle, non seulement pour prévenir les complications liées au cancer, mais aussi pour interpréter correctement les taux de vitamine D, qu'ils soient normaux ou déficitaires.

Discussion selon les habitudes alimentaires :

-consommation des aliments riches en vitamine D :

1/consommation hebdomadaire des oeufs :

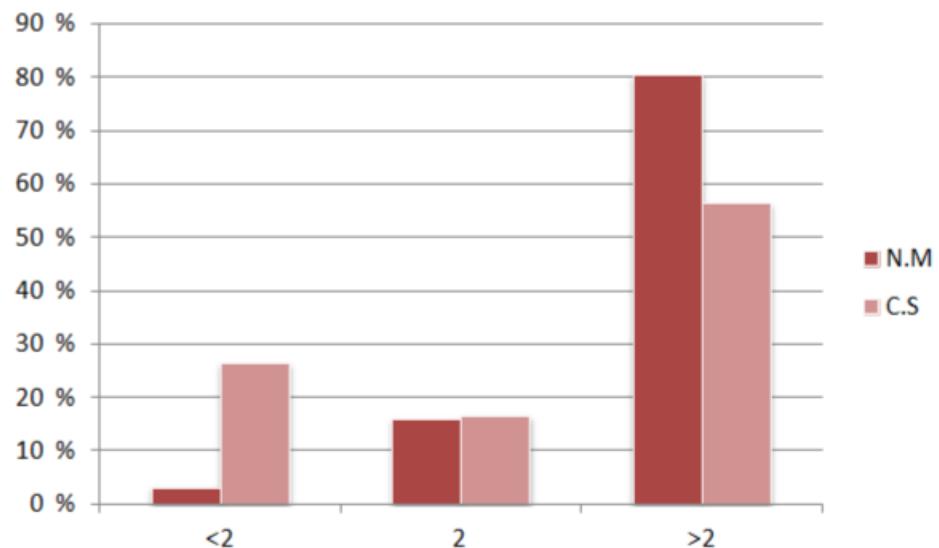


Figure 22. Répartition de la consommation hebdomadaire d'oeufs chez les femmes atteintes (C.S) et non atteintes (N.M) de cancer du sein.(par semaine)

-Consommation < 2 fois/semaine :

Très faible chez les N.M (~3 %)

Assez élevée chez les C.S (~25 %) .

-Les femmes atteintes de cancer du sein consomment moins d'oeufs que les non malades.

-Consommation 2 fois/semaine :

Assez faible dans les deux groupes (~15–17 %) .

- Cette fréquence est modérée pour les deux.

-Consommation > 2 fois/semaine :

Très élevée chez les N.M (~78 %)

Élevée chez les C.S (~55 %) .

-Les femmes non malades consomment plus fréquemment des œufs.

Dans notre étude menée sur un échantillon de 61 femmes (30 atteintes de cancer du sein et 31 non malades), la consommation hebdomadaire d'œufs ne présente pas de différence marquée entre les deux groupes. Les deux populations étudiées rapportent une consommation modérée, en général inférieure à cinq œufs par semaine. Cette absence de disparité suggère qu'à ce niveau de consommation, les œufs ne constituent ni un facteur de risque évident, ni un élément protecteur notable contre le cancer du sein.

Ces résultats sont en accord avec plusieurs études épidémiologiques. Une méta-analyse de **Si et al. (2014)**, regroupant 13 études de cohortes et cas-témoins, a mis en évidence un léger accroissement du risque de cancer du sein pour une consommation de 2 à 5 œufs par semaine ($RR = 1,04$; IC 95 % : 1,01–1,08), principalement chez les femmes asiatiques et postménopausées. Toutefois, ce risque n'était pas significatif pour des consommations inférieures ou supérieures à cette plage. Une autre étude de cohorte européenne de grande envergure (EPIC) **Gilseng et al.,(2013)** menée sur plus de 300 000 femmes, n'a montré aucune association claire entre la consommation d'œufs et l'incidence du cancer du sein.

En tenant compte de ces données, nos résultats s'intègrent dans la tendance générale selon laquelle une consommation modérée d'œufs n'a pas d'impact direct et significatif sur le risque de cancer du sein. Néanmoins, une consommation plus élevée (≥ 5 œufs/semaine) pourrait, selon certaines publications, être associée à une légère augmentation du risque. Il serait donc prudent, dans une optique préventive, de recommander une consommation raisonnée, dans le cadre d'un régime alimentaire varié et équilibré.

2/consommation mensuelle des champignons :

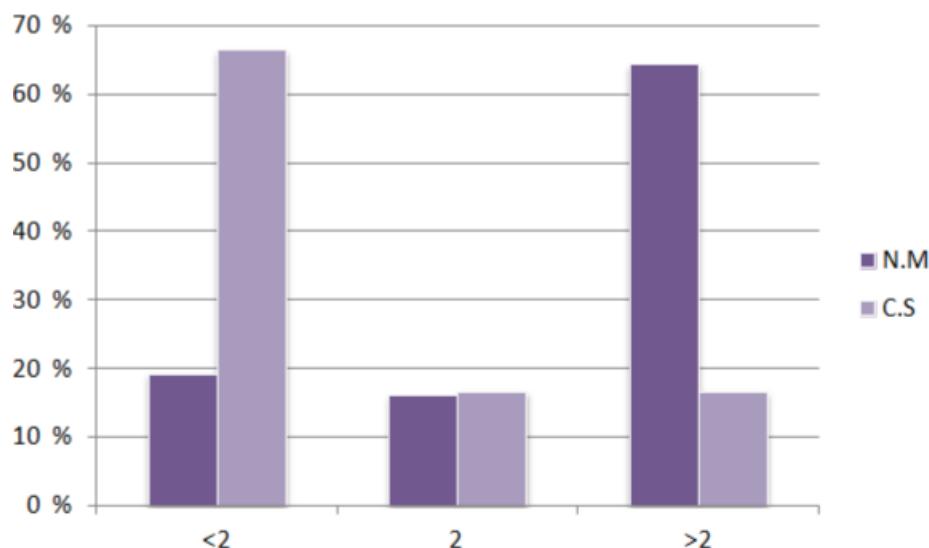


figure 23. Répartition de la consommation mensuelle des champignons chez les femmes atteintes(C.S) et non atteintes(N.M) de cancer du sein. (par mois)

-Consommation < 2 fois/mois :

Très élevée chez les C.S (~67 %)

Faible chez les N.M (~20 %) .

-Une grande majorité des femmes atteintes de cancer du sein consomment rarement des champignons.

-Consommation 2 fois/mois :

Moyenne dans les deux groupes (~20 % pour chaque) .

-Cette fréquence est modérément représentée et sans différence majeure.

-Consommation > 2 fois/mois :

Très élevée chez les N.M (~65 %).

Plus faible chez les C.S (~25 %) .

Les femmes non malades consomment beaucoup plus fréquemment des champignons.

Dans notre étude menée auprès de 61 femmes (30 atteintes de cancer du sein et 31 non malades), il a été observé que la consommation mensuelle de champignons était légèrement plus élevée chez les femmes non malades comparée à celles atteintes. Cette différence pourrait indiquer un rôle protecteur potentiel des champignons dans la prévention du cancer du sein, en lien notamment avec leurs composés bioactifs, tels que les antioxydants, les polysaccharides et certains stérols naturels.

Cette hypothèse est soutenue par plusieurs études. Une méta-analyse récente regroupant 17 études observationnelles (**Ba et al., 2021**), incluant plus de 20 000 cas de cancers, a mis en évidence une réduction significative du risque global de cancer ($RR = 0,66$; IC 95 % : 0,55–0,78) ainsi qu'un effet protecteur marqué contre le cancer du sein ($RR = 0,65$; IC 95 % : 0,52–0,81) chez les consommatrices régulières de champignons. Par ailleurs, une autre méta-analyse a établi une relation dose-réponse linéaire, indiquant une diminution de 3 % du risque de cancer du sein pour chaque gramme supplémentaire de champignons consommés quotidiennement (**Zhang et al., 2021**).

Des données plus ciblées, issues d'une étude cas-témoins menée en Chine auprès de 1 009 femmes atteintes de cancer du sein et 1 009 témoins, ont montré qu'une consommation quotidienne de seulement 10 g de champignons frais ou 4 g de champignons secs était associée à une réduction significative du risque ($OR = 0,36$ et $OR = 0,53$ respectivement) (**Li et al., 2009**).

Nos résultats s'inscrivent donc dans la continuité de ces observations : les femmes non malades, dans notre échantillon, semblent consommer davantage de champignons, ce qui renforce l'hypothèse d'un effet bénéfique. Toutefois, il convient de souligner que la période

de recueil des données, limitée à environ quatre mois, ainsi que la taille restreinte de l'échantillon, peuvent limiter la portée statistique et généralisable de ces résultats. De plus, la consommation alimentaire étant auto-déclarée, un biais de mémoire ne peut être exclu.

En conclusion, les données disponibles, appuyées par la littérature scientifique, suggèrent que la consommation régulière de champignons pourrait jouer un rôle préventif face au cancer du sein. Une consommation même modérée mais fréquente devrait ainsi être encouragée dans le cadre d'une alimentation équilibrée.

Il faut préciser qu'en Algérie la consommation de champignons reste limitée en raison de préférences alimentaires et d'un manque d'information sur leurs bienfaits.

3/Répartition de la consommation mensuelle des poissons (poissons gras) :

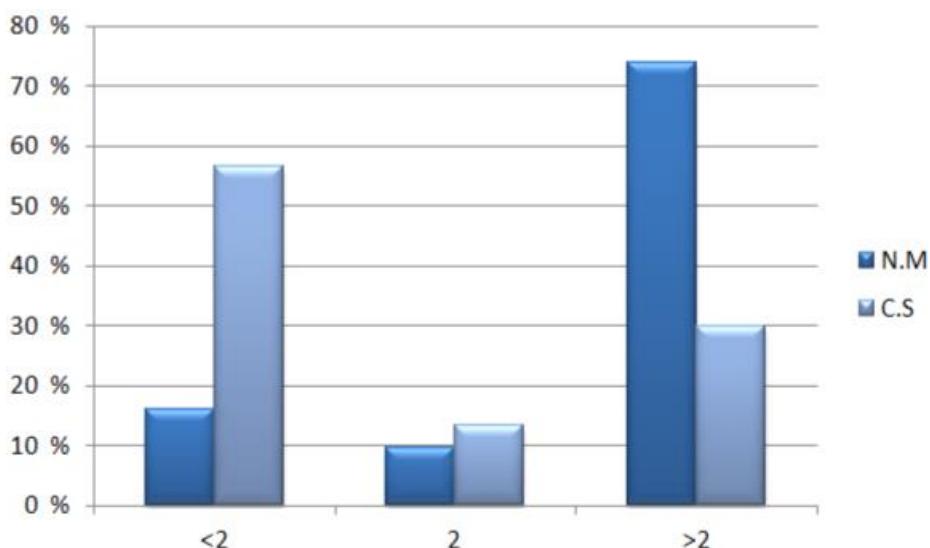


figure 24.comparaison de la consommation mensuelle des poissons gras entre femmes saines (N.M) et femmes atteintes de cancer du sein(C.S).(par mois)

-Consommation < 2 fois/mois :

Environ 17 % des N.M consomment peu de poissons gras.

Environ 57 % des C.S consomment moins de deux fois par mois Les femmes atteintes de cancer du sein consomment beaucoup moins souvent de poissons gras.

-Consommation 2 fois/mois :

Faible proportion dans les deux groupes (environ 10–15 % chacun). Cette fréquence est la moins courante.

-Consommation > 2 fois/mois :

Environ 75 % des N.M consomment souvent des poissons gras.

Environ 35 % des C.S consomment fréquemment.

- Les femmes non malades consomment significativement plus souvent du poisson gras.

Dans le cadre de notre étude portant sur 61 femmes (30 atteintes de cancer du sein et 31 non malades), les résultats obtenus montrent que la consommation mensuelle de poissons gras est plus fréquente chez les femmes non malades que chez les femmes atteintes. Cette différence pourrait suggérer un rôle protecteur des poissons gras, en particulier en raison de leur richesse en acides gras oméga-3 (notamment l'EPA et le DHA), connus pour leurs effets anti-inflammatoires et leurs propriétés anti-prolifératives.

Plusieurs études soutiennent cette hypothèse. Une étude cas-témoins menée en Corée du Sud a mis en évidence une réduction significative du risque de cancer du sein chez les femmes ayant une consommation élevée de poissons gras, avec un OR de 0,19 (IC 95 % : 0,08–0,45) chez les femmes préménopausées, et de 0,27 (IC 95 % : 0,11–0,66) chez les femmes postménopausées. Les apports accrus en EPA ($\geq 0,101$ g/j) et en DHA ($\geq 0,213$ g/j) ont également été associés à une baisse du risque (respectivement OR = 0,38 et OR = 0,32) (**Kim et al., 2009**).

De plus, une méta-analyse de 21 études de cohortes prospectives incluant plus de 880 000 femmes a conclu à une réduction globale de 14 % du risque de cancer du sein chez les femmes consommant régulièrement des oméga-3 d'origine marine (RR = 0,86 ; IC 95 % : 0,78–0,94) (**Zheng et al., 2013**). Chaque augmentation de 0,1 g/j d'oméga-3 était associée à une diminution du risque estimée à environ 5 %.

D'autres études, comme celle issue de la cohorte européenne EPIC, n'ont pas observé de lien significatif ou cohérent entre la consommation de poissons et le risque de cancer du sein (**Norat et al., 2005**). Toutefois, dans le contexte de notre échantillon, la tendance observée semble aller dans le sens d'un effet protecteur potentiel, étant donné que les femmes non malades consommaient plus fréquemment des poissons gras.

En conclusion, ces données suggèrent que la consommation régulière de poissons gras pourrait contribuer à la prévention du cancer du sein, ce qui justifie l'importance de promouvoir une alimentation équilibrée, incluant des sources d'oméga-3, dans les recommandations nutritionnelles préventives.

4/Répartition selon la supplémentation en vitamine D :

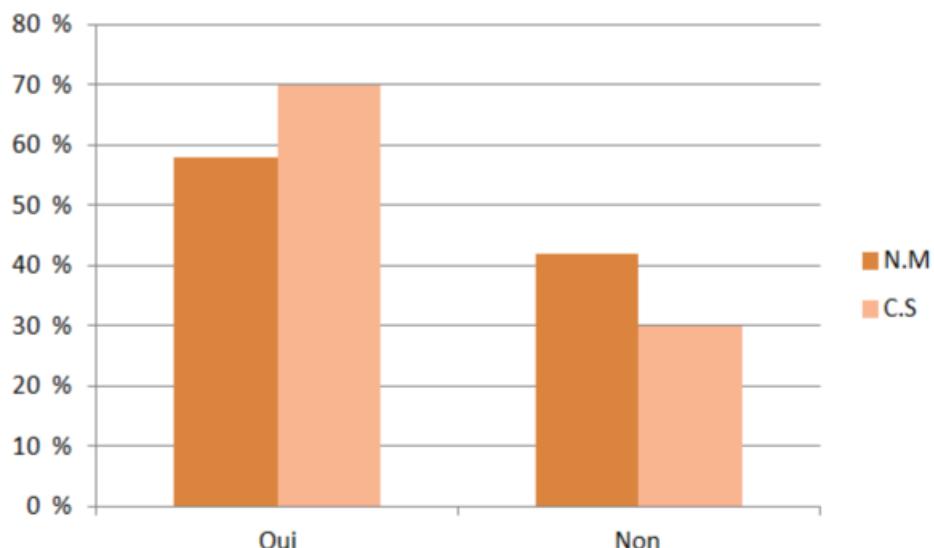


Figure 25. Histogrammes de la prise de suppléments de la vitamine D.

Cet histogramme montre la répartition de la prise de suppléments en vitamine D chez les femmes saines (N.M) et les femmes atteintes de cancer du sein (C.S).

On observe que la majorité des femmes atteintes de cancer du sein (environ 70 %) déclarent prendre des suppléments de vitamine D, contre environ 58 % des femmes saines. À l'inverse, une proportion plus faible de femmes malades (environ 30 %) ne prennent pas de suppléments, contre environ 42 % chez les femmes non malades.

Environ 70 % des femmes atteintes de cancer du sein déclaraient prendre des compléments en vitamine D, contre 58 % chez les femmes non atteintes. Ce constat peut s'expliquer par une plus grande sensibilisation des patientes à leur état de santé, ainsi que par une recommandation médicale plus fréquente dans le cadre de leur suivi thérapeutique.

Plusieurs publications scientifiques soutiennent l'importance du statut en vitamine D dans le contexte du cancer du sein. Une méta-analyse regroupant 22 études d'observation a montré qu'un taux sérique plus élevé de 25(OH)D est associé à une réduction significative du risque de cancer du sein, avec une diminution estimée à 45 % entre les groupes ayant les taux les plus bas et les plus élevés (**Yao et al., 2011**). Une autre analyse publiée dans le *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* a rapporté un risque relatif de 0,97 pour les femmes prenant régulièrement des suppléments de vitamine D, suggérant une légère réduction du risque (**McDonnell et al., 2018**).

Cependant, d'autres études, notamment des essais cliniques randomisés (RCT), n'ont pas retrouvé d'effet préventif statistiquement significatif de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence du cancer du sein. Une méta-analyse de huit essais contrôlés randomisés (plus de 72 000 participantes) n'a pas démontré de réduction claire du risque (**Keum & Giovannucci, 2014**). Cela suggère que la vitamine D, bien qu'importante pour le métabolisme

osseux et le système immunitaire, ne constitue pas à elle seule une stratégie préventive suffisante, mais pourrait agir en synergie avec d'autres facteurs.

Conclusion : Nos résultats concordent avec l'idée que la supplémentation en vitamine D est plus fréquente chez les femmes malades, probablement en lien avec leur prise en charge médicale. Bien que certaines études suggèrent un effet protecteur, les preuves restent insuffisantes pour recommander la supplémentation comme stratégie préventive universelle contre le cancer du sein. D'autres facteurs, comme l'exposition solaire et l'alimentation, doivent être pris en compte dans une approche globale.

Répartition selon l'exposition au soleil :

1/fréquence hebdomadaire d'exposition au soleil :

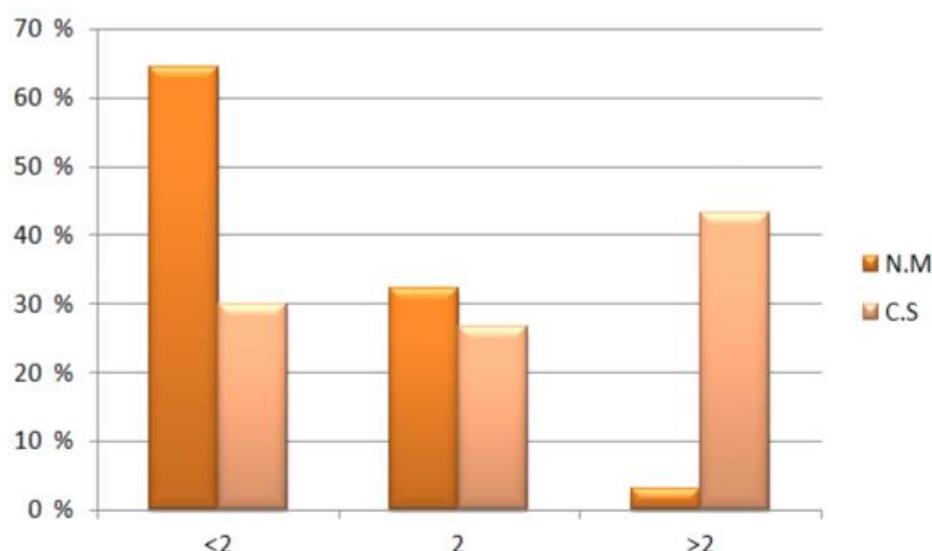


Figure 26. Fréquence hebdomadaire d'exposition au soleil chez les femmes saines (N.M) et les femmes atteintes de cancer du sein (C.S). (par semaine)

On remarque que la majorité des femmes saines (environ 65 %) s'exposent au soleil moins de deux fois par semaine, contre seulement 30 % chez les femmes atteintes de cancer du sein. En revanche, 45 % des femmes atteintes de cancer du sein s'exposent plus de deux fois par semaine, contre à peine 5 % chez les femmes saines.

Enfin, la catégorie "2 fois par semaine" regroupe environ 35 % des femmes non malades et 28 % des femmes malades

Nous avons observé que les femmes non malades s'exposent plus fréquemment au soleil, à raison de deux fois ou plus par semaine, comparées aux femmes malades, dont la majorité déclare une exposition inférieure à deux fois par semaine. Ce résultat pourrait suggérer une contribution positive de l'exposition solaire régulière à la prévention du cancer du sein, notamment en lien avec la synthèse cutanée de la vitamine D, induite par les rayons UVB.

Plusieurs études soutiennent cette observation. Une méta-analyse publiée dans Medicine (Baltimore) (**Yin et al., 2020**) a rapporté qu'une exposition solaire plus fréquente est associée à une réduction significative du risque de cancer du sein, avec un risque relatif global de 0,70 (IC 95 % : 0,65–0,75). De plus, une étude publiée dans Environmental Health Perspectives a montré qu'une exposition au soleil d'au moins 1 heure par jour durant l'été était associée à une réduction de 16 % du risque de cancer du sein (**John et al., 2007**).

La vitamine D produite via l'exposition solaire joue un rôle clé dans la régulation de la croissance cellulaire, la différenciation et l'apoptose. Un déficit en vitamine D, souvent lié à un manque d'exposition, est régulièrement évoqué dans la littérature comme un facteur potentiel de risque pour plusieurs types de cancer, dont le cancer du sein.

Ainsi, les résultats de notre étude sont en accord avec ces données scientifiques : une exposition plus régulière au soleil chez les femmes non malades pourrait contribuer, en partie, à une meilleure protection contre le développement du cancer du sein. Toutefois, notre étude étant menée sur une période relativement courte (environ 4 mois) et sans dosage biologique de la vitamine D, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Conclusion : L'exposition solaire modérée et régulière (au moins deux fois par semaine) pourrait représenter une mesure préventive non négligeable dans la lutte contre le cancer du sein. Ce paramètre devrait être pris en compte dans les recommandations hygiéno-diététiques, en complément d'autres sources de vitamine D.

Répartition selon la durée d'exposition au soleil :

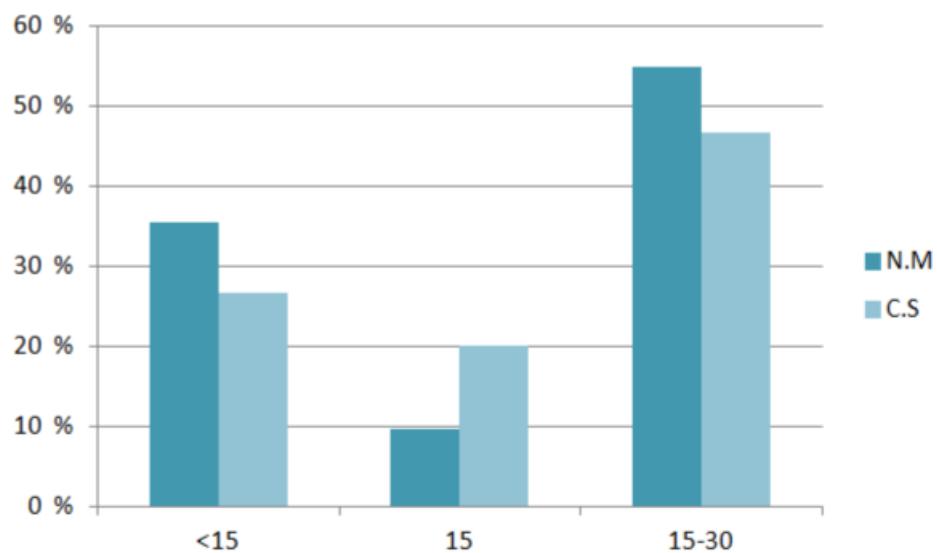


Figure 27.Durée d'exposition quotidienne au soleil chez les femmes saines (N.M) et les femmes atteintes de cancer du sein (C.S). (minutes/jour).

On observe que :

Environ 35 % des femmes saines s'exposent au soleil moins de 15 minutes par jour, contre environ 27 % chez les femmes atteintes de cancer du sein.

Pour une durée moyenne de 15 minutes, 22 % des femmes malades et 12 % des femmes non malades sont concernées.

La majorité des participantes de chaque groupe ont une exposition entre 15 et 30 minutes, avec une proportion plus élevée chez les femmes saines (~55 %) par rapport aux femmes malades (~48 %).

Nous avons analysé la durée quotidienne d'exposition au soleil. Il est important de noter que la majorité des participantes ne dépassaient pas les 30 minutes d'exposition, et que les cas d'exposition supérieure à 30 minutes étaient très rares. Ainsi, pour l'analyse comparative, nous avons essentiellement retenu deux catégories pertinentes : moins de 15 minutes par jour, et plus de 15 minutes, correspondant à une exposition située entre 15 et 30 minutes par jour.

Nos résultats montrent que les femmes non malades s'exposaient davantage dans la catégorie "plus de 15 minutes", alors que les femmes atteintes de cancer du sein se retrouvaient plus souvent dans la catégorie "moins de 15 minutes". Cette tendance pourrait indiquer que des durées d'exposition modérées mais régulières pourraient contribuer à un meilleur statut en vitamine D, et, potentiellement, jouer un rôle protecteur contre le cancer du sein.

Ces observations rejoignent plusieurs données de la littérature scientifique. Une étude publiée dans *Environmental Health Perspectives* (**John et al., 2007**) a montré qu'une exposition quotidienne d'environ une heure pendant l'été était associée à une réduction de 16 % du risque de cancer du sein. De plus, une méta-analyse récente (**Yin et al., 2020**) souligne qu'un temps d'exposition insuffisant (moins d'une heure par jour) est associé à une augmentation modérée du risque, suggérant qu'une durée minimale d'exposition solaire est nécessaire pour maintenir une synthèse cutanée optimale de vitamine D.

Dans notre étude, bien que les durées d'exposition observées soient inférieures à une heure, le fait que les femmes non malades s'exposent plus fréquemment entre 15 et 30 minutes pourrait leur avoir permis de maintenir des niveaux suffisants de vitamine D, à la différence des femmes malades, dont la faible durée d'exposition (souvent < 15 minutes) pourrait être un facteur de risque aggravant.

Conclusion : Nos résultats concordent avec les études existantes en mettant en avant l'importance d'une exposition solaire quotidienne modérée (15 à 30 minutes). Cela pourrait constituer un levier simple, naturel et accessible pour la prévention du cancer du sein, à condition d'être intégré dans une approche globale incluant l'alimentation et/ou la supplémentation en vitamine D.

Répartition selon les parties exposés du corps au soleil :

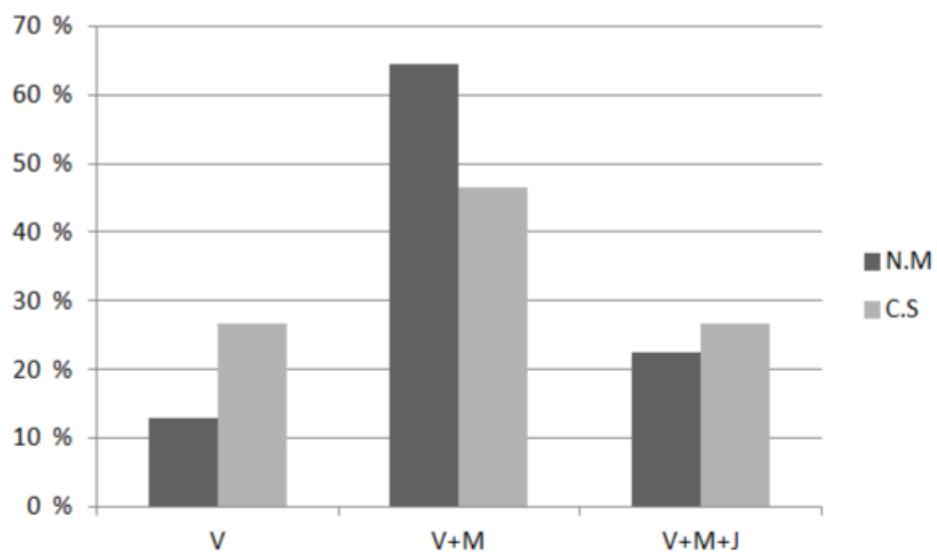


Figure 28. Parties du corps exposées au soleil chez les femmes saines (N.M) et atteintes de cancer du sein (C.S) : V (Visage), V+M (Visage + Mains), V+M+J (Visage + Mains + Jambes).

On observe que :

La majorité des femmes des deux groupes exposent le visage et les mains, avec une proportion plus élevée chez les femmes saines (environ 65 %) que chez les femmes malades (environ 48 %)

L'exposition du visage uniquement est plus fréquente chez les femmes atteintes de cancer du sein (~27 %) que chez les femmes saines (~14 %).

L'exposition la plus complète (visage, mains et jambes) est relativement faible mais plus marquée chez les femmes atteintes de cancer du sein (~30 %) comparée aux femmes saines (~25 %).

L'analyse des zones d'exposition cutanée a montré que la majorité des femmes des deux groupes exposaient le visage et les mains (V+M), avec une proportion plus élevée parmi les femmes non malades (~65 %) que parmi les femmes malades (~48 %). L'exposition uniquement du visage (V) était plus fréquente chez les femmes malades (~27 %) que chez les femmes non malades (~14 %), tandis que l'exposition plus étendue (visage + mains + jambes) restait modeste dans les deux groupes, sans grande différence (25–30 %).

Cette répartition a des implications importantes au regard des mécanismes de synthèse de la vitamine D. Une étude modélisant l'exposition solaire *Endo et al., 2021* a montré que, pour atteindre la production recommandée de vitamine D (2000 UI), exposer uniquement le visage et les mains peut être suffisant, mais au prix d'un risque accru de brûlure solaire pour

les peaux de type clair, et cela reste cependant moins efficace que de couvrir davantage de surfaces cutanées .

Sur le plan épidémiologique, une méta-analyse **Hossain et al .,(2019)** a mis en évidence une association négative entre la couverture corporelle et le risque de cancer du sein : les femmes exposant plus de surface corporelle (comme les bras et les jambes) avaient un risque statistiquement plus faible . Cela souligne que l'identité des zones exposées est potentiellement un facteur protecteur, car plus la surface cutanée exposée, plus la production de vitamine D est efficace.

Ainsi, le fait que les femmes non malades privilégient l'exposition des régions visage + mains et que les femmes malades présentent davantage une exposition limitée au visage seul pourrait expliquer, au moins partiellement, leur différence de statut en vitamine D. Bien que les zones étendues (V+M+J) soient peu utilisées par les deux groupes, elles semblent offrir un meilleur compromis entre synthèse efficace et exposition sécuritaire.

Il est important de citer que le port religieux du foulard (hidjab) chez les femmes réduit l'exposition directe de la peau au soleil, diminue significativement la synthèse naturelle de vitamine D. Ce facteur culturel/religieux contribue aux carences observées dans la population, notamment chez les femmes.

En conclusion, nos résultats confirment que la surface corporelle exposée influence la synthèse de vitamine D et, potentiellement, le risque de cancer du sein. Encourager l'exposition régulière d'au moins le visage et les avant-bras, et idéalement inclure les jambes lorsque les conditions climatiques et la peau le permettent, pourrait contribuer à une stratégie de prévention naturelle et accessible, tout en limitant les risques dermatologiques.

Répartition selon l'utilisation de la crème solaire :

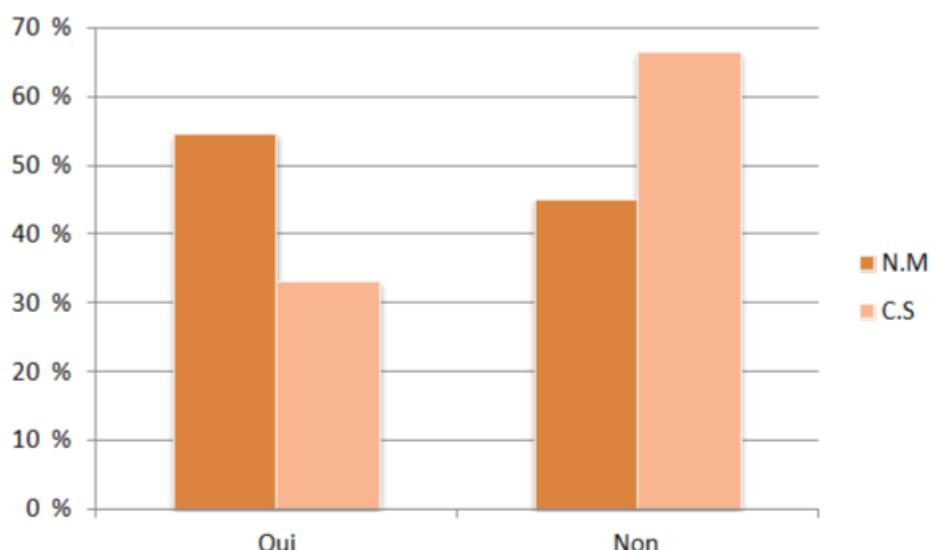


Figure 29. Utilisation de crème solaire chez les femmes saines (N.M) et les femmes atteintes de cancer du sein (C.S).

On observe que :

55 % des femmes saines déclarent utiliser une crème solaire, contre seulement 35 % des femmes atteintes de cancer du sein.

À l'inverse, une proportion élevée de 65 % des femmes malades ne l'utilisent pas, contre environ 45 % des femmes saines.

Nous avons observé que l'utilisation de la crème solaire est plus fréquente chez les femmes non malades (environ 55 %) que chez les femmes atteintes de cancer du sein (environ 35 %). Cette différence pourrait traduire une meilleure sensibilisation à la protection contre les rayons UV chez les femmes en bonne santé, ou une habitude plus ancrée dans leur mode de vie.

Selon une étude iranienne (**Dehghan et al., 2020**), menée auprès de 235 femmes atteintes de cancer du sein et 174 témoins, l'utilisation régulière de crème solaire était associée à une diminution du risque de développer un cancer du sein, avec un odds ratio (OR) de 0,79 (IC 95 % : 0,67–0,93). Ce résultat suggère que la protection solaire pourrait jouer un rôle indirect dans la prévention, probablement en réduisant les effets délétères des rayonnements UV.

Cependant, certains s'inquiètent du fait que la crème solaire puisse bloquer la synthèse de la vitamine D, en raison de son action filtrante sur les UVB. Sur ce point, plusieurs études **Neale et al .,(2019)**, notamment des recommandations d'experts, indiquent que l'usage modéré et raisonnable de crème solaire n'empêche pas significativement la production de vitamine D, surtout si l'exposition reste régulière, même de courte durée.

Nos résultats, combinés aux données de la littérature, montrent que l'utilisation de crème solaire ne constitue pas un frein direct à la santé globale, à condition qu'elle soit équilibrée avec une exposition solaire modérée et/ou un apport alimentaire ou complémentaire en vitamine D. Chez les femmes atteintes de cancer du sein, il serait pertinent d'encourager une meilleure éducation autour de la protection solaire équilibrée, sans négliger l'importance de maintenir un bon statut en vitamine D.

Répartition selon la consommation des aliments enrichie en vitamine D :

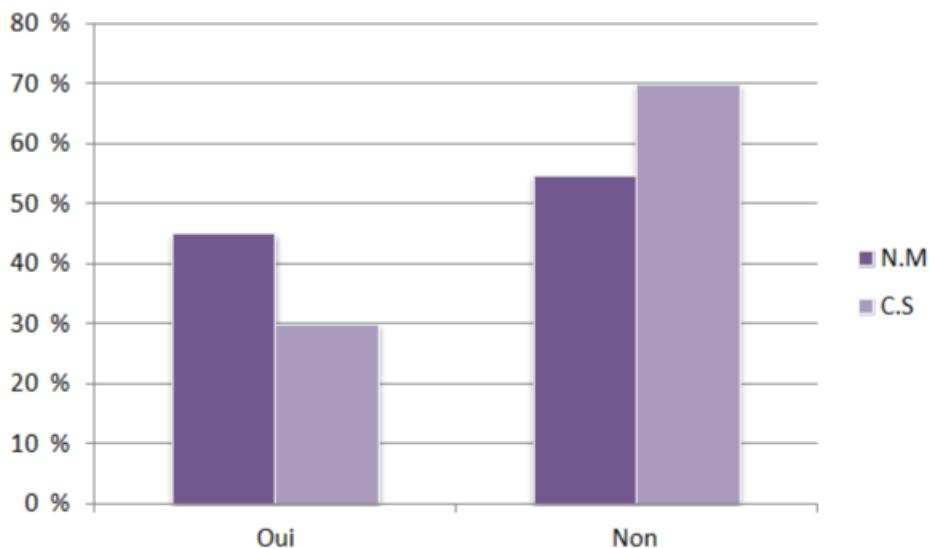


Figure 30. Consommation d'aliments enrichis en vitamine D chez les femmes saines (N.M) et atteintes de cancer du sein (C.S)

On observe que :

Environ 45 % des femmes saines consomment des aliments enrichis en vitamine D, contre seulement 33 % des femmes atteintes de cancer du sein.

À l'inverse, une majorité notable de 67 % des femmes malades ne consomment pas ces aliments, contre environ 55 % des femmes saines.

Nous avons constaté que la consommation d'aliments enrichis en vitamine D est légèrement plus élevée chez les femmes non malades par rapport aux femmes malades. Cette différence, bien que modérée, pourrait indiquer un rôle protecteur de la vitamine D lorsqu'elle est apportée régulièrement par l'alimentation, notamment à travers des produits enrichis tels que le lait, les céréales, ou les margarines.

Cette observation est soutenue par des données issues de la littérature scientifique. Une étude cas-témoins italienne de grande envergure menée par *Levi et al. (2001)*, incluant plus de 5 000 participantes, a montré qu'un apport alimentaire plus élevé en vitamine D ($\geq 3,57 \mu\text{g/j}$) était associé à une réduction significative du risque de cancer du sein ($\text{OR} = 0,79$; IC 95 % : 0,70–0,90). De même, l'étude de cohorte française E3N, portant sur plus de 67 000 femmes, a indiqué que l'apport alimentaire en vitamine D n'était pas, à lui seul, statistiquement significatif, mais que le risque de cancer du sein diminuait lorsque cet apport était associé à une forte exposition solaire, notamment chez les femmes postménopausées ($\text{HR} = 0,68$; IC 95 % : 0,54–0,85) (*Engel et al., 2011*).

Dans une autre étude cas-témoins menée en Iran par *Khajeh-Beheshti et al. (2016)*, les femmes consommant les plus grandes quantités de vitamine D alimentaire présentaient un

risque significativement plus faible de cancer du sein ($OR \approx 0,39$; IC 95 % : 0,20–0,78) par rapport aux femmes ayant les apports les plus faibles.

Nos résultats s'alignent donc sur ces données : bien que nous n'ayons pas observé une différence statistiquement marquée entre les deux groupes, la consommation légèrement plus importante d'aliments enrichis en vitamine D chez les femmes non malades pourrait participer à une meilleure couverture des besoins en vitamine D, et ainsi contribuer à une forme de prévention.

En conclusion, nos données suggèrent que la consommation régulière d'aliments enrichis en vitamine D pourrait constituer un facteur nutritionnel protecteur face au cancer du sein. Cependant, pour confirmer cette hypothèse, il serait pertinent de compléter ce type d'analyse par des dosages sanguins de 25(OH)D et de prendre en compte d'autres facteurs tels que la supplémentation, l'exposition solaire, et le statut hormonal.

Répartition selon l'impact de l'environnement professionnel :

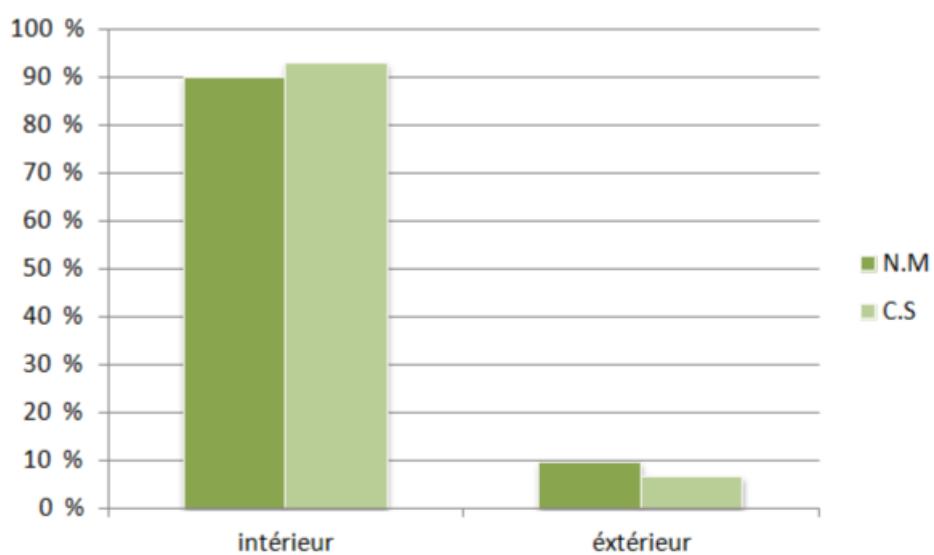


Figure 31. Nature de l'environnement professionnel (intérieur vs extérieur) chez les femmes saines (N.M) et atteintes de cancer du sein (C.S).

On constate que :

La très grande majorité des participantes des deux groupes exercent une activité professionnelle en intérieur : environ 90 % chez les femmes saines et plus de 90 % chez les femmes atteintes de cancer du sein.

Seule une faible proportion exerce en extérieur, avec environ 8–10 % chez les femmes saines et moins de 10 % chez les femmes malades.

-Dans notre étude, la grande majorité des femmes, qu'elles soient atteintes ou non de cancer du sein, exercent une profession en intérieur (bureaux, cabinets médicaux, espaces fermés), avec une très faible proportion travaillant en plein air. Ces résultats suggèrent une exposition professionnelle au soleil limitée, ce qui pourrait influencer la synthèse naturelle de la vitamine D. Ce constat est en accord avec certaines données de la littérature. Par exemple, une étude cas-témoins menée au Maroc auprès de 300 femmes atteintes de cancer du sein et 300 femmes témoins a montré que les femmes exerçant une activité professionnelle extérieure, notamment dans l'agriculture, présentaient un risque plus élevé de développer un cancer du sein ($OR = 2,91$; IC 95 % : 1,51–5,60) comparativement aux femmes travaillant en intérieur (**Najdi et al., 2019**). Ce résultat, a priori contre-intuitif, suggère que certains environnements extérieurs, bien qu'offrant une exposition solaire favorable à la synthèse de la vitamine D, peuvent comporter d'autres facteurs de risque (exposition aux pesticides, travail physique intense, stress chronique).

De même, une étude canadienne menée à Windsor (Ontario) a observé un risque accru de cancer du sein ($OR = 2,80$; IC 95 % : 1,6–4,8) chez les femmes travaillant dans des exploitations agricoles, comparées aux professionnelles exerçant en intérieur (**McDuffie et al., 2005**). À l'inverse, les métiers administratifs ou sédentaires semblaient associés à un risque moindre ou non significatif. Dans notre cohorte ($n = 61$), où très peu de femmes travaillent à l'extérieur, le risque d'exposition aux substances chimiques ou environnementales toxiques semble faible. Toutefois, la prédominance d'un environnement professionnel intérieur implique une réduction potentielle de l'exposition aux rayons UVB et donc une limitation de la synthèse cutanée de la vitamine D, sauf en cas d'exposition volontaire en dehors des horaires de travail.

Ainsi, nos résultats rejoignent les tendances observées dans la littérature : le type d'environnement professionnel peut influencer indirectement le statut en vitamine D et potentiellement jouer un rôle dans le risque de cancer du sein. Ces observations soulignent l'importance d'encourager, chez les femmes exposées principalement à des environnements fermés, une exposition solaire modérée en dehors du cadre professionnel ou une supplémentation adaptée.

importance de la vitamine D dans la santé globale :

Dans notre étude menée auprès de 61 femmes (30 atteintes de cancer du sein et 31 non malades), nous avons constaté que la majorité des participantes, tous groupes confondus, reconnaissaient l'importance de la vitamine D pour la santé générale. Les bienfaits cités concernaient notamment le renforcement de l'immunité, la santé osseuse et l'équilibre global. Cette prise de conscience semble légèrement plus marquée chez les femmes non malades, qui, par ailleurs, adoptaient plus fréquemment des comportements de prévention comme la prise de suppléments ou l'exposition modérée au soleil.

Ces résultats sont cohérents avec plusieurs études internationales. Une enquête réalisée en Arabie Saoudite a révélé que plus de 97 % des femmes interrogées considéraient la vitamine D comme essentielle pour la santé, en particulier pour les os et le système immunitaire (**Alfawaz et al., 2021**). Une autre étude menée en Grèce a également mis en évidence un bon niveau de connaissance générale, bien que certaines idées fausses persistent concernant les sources alimentaires et les recommandations d'exposition solaire (**Kapsak et al., 2024**).

D'un point de vue scientifique, les données épidémiologiques soutiennent la perception selon laquelle un bon statut en vitamine D est associé à un meilleur état de santé, notamment en lien avec la prévention du cancer du sein. Par exemple, l'étude NHANES I (États-Unis) a démontré qu'un taux élevé de 25(OH)D dans le sang était associé à une réduction du risque de cancer du sein (**Garland et al., 1999**). D'autres études plus récentes, comme celle de **Abbas et al. (2020)** au Pakistan, confirment ce lien, avec une réduction significative du risque chez les femmes supplémentées ($OR = 0,32$; IC 95 % : 0,24–0,43).

Cependant, il est important de rappeler que les essais cliniques randomisés n'ont pas toujours confirmé ces effets de manière significative. Par exemple, une méta-analyse regroupant plusieurs essais contrôlés n'a pas mis en évidence d'impact préventif clair de la vitamine D sur l'incidence du cancer du sein (**Zhao et al., 2021**).

Enfin, Les résultats de notre étude montrent une bonne perception de l'importance de la vitamine D parmi les femmes interrogées, particulièrement chez les non malades. Cette perception est appuyée par de nombreuses études observationnelles, bien que les preuves cliniques restent encore discutées. Cela souligne l'importance d'une information précise et fondée sur des données scientifiques, afin d'adopter des comportements adaptés de prévention et de maintien de la santé.

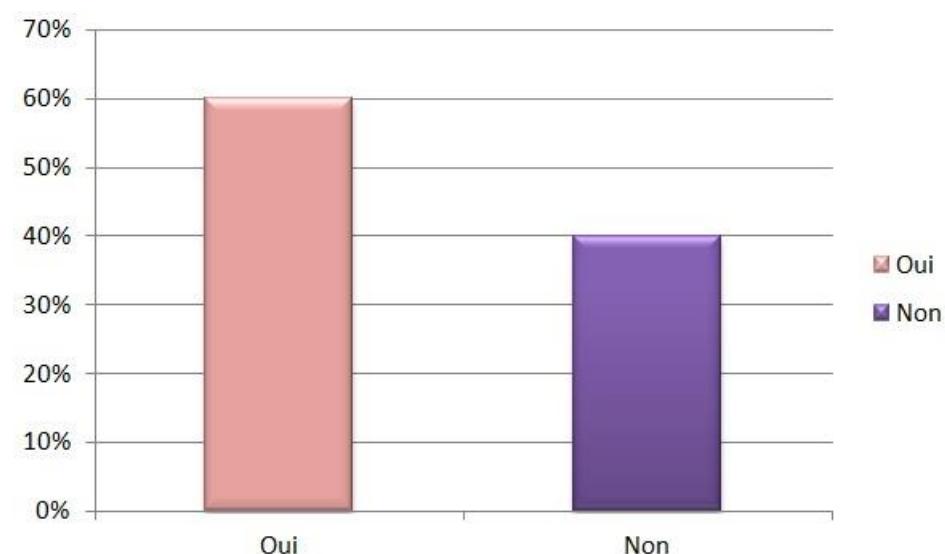


Figure 32. Répartition de la consommation des contraceptifs.

Cet histogramme montre la répartition des réponses à une question binaire (« Oui » ou « Non »).

60 % des répondants ont choisi « Oui ».

40 % ont choisi « Non ».

L'écart entre les deux modalités est de 20 points de pourcentage, ce qui indique une majorité nette pour le « Oui ».

L'histogramme de la consommation de pilule contraceptive dans notre population montre une fréquence plus élevée d'utilisation chez les femmes atteintes de cancer du sein par rapport au groupe témoin. Cela suggère un possible lien entre la prise prolongée de contraceptifs oraux et l'augmentation du risque de ce cancer.

Ces résultats sont cohérents avec des études récentes. Une étude de **Ly et al. (2021)** a montré que l'utilisation prolongée des contraceptifs oraux était associée à une légère augmentation du risque de cancer du sein, notamment chez les femmes jeunes. Leur étude de cohorte portant sur plus de 100 000 femmes a indiqué un risque relatif (RR) de 1,2 (IC 95 % : 1,1-1,3) chez les utilisatrices pendant plus de 5 ans (**Ly et al., 2021**).

Par ailleurs, la vitamine D pourrait jouer un rôle modulateur. Selon une étude de **Yao et al. (2020)**, la carence en vitamine D pourrait amplifier l'effet pro-oncogénique des contraceptifs oraux, notamment via des mécanismes liés à la prolifération cellulaire et à l'inflammation mammaire. Ils ont observé que les femmes présentant une carence sévère en vitamine D (<20 nb/ml) avaient un risque accru de cancer du sein lorsqu'elles étaient utilisatrices de contraceptifs oraux (OR = 1,4 ; IC 95 % : 1,1-1,8).

Enfin, plusieurs hypothèses biologiques peuvent être évoquées. D'une part, les contraceptifs oraux augmentent les niveaux d'œstrogènes circulants, un facteur de risque bien connu du cancer du sein. D'autre part, la vitamine D possède des propriétés antiprolifératives et pro-différenciatrices qui pourraient, en cas de déficit, perdre leur effet protecteur.

Nos résultats soulignent donc la nécessité d'une évaluation plus fine de l'interaction entre contraception hormonale et statut vitaminique D dans les stratégies de prévention du cancer du sein.

Taux de la 25 hydroxy-vitamine D chez les deux groupes de participantes:

Comparaison de taux de vit-D entre les deux groupes

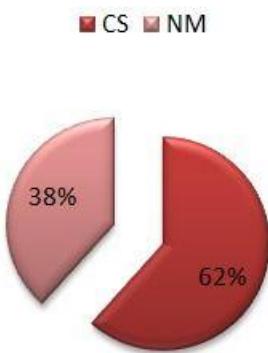


Figure 33. Répartition de vit-D selon cancéreuse et saines.

Le graphique présente la comparaison des taux de vitamine D (vit-D) entre deux groupes : CS (Cancéreuses) 62 % NM (Non malades) 38 %. Cela signifie que 62 % des individus du groupe CS présentent une déficience, contre 38 % dans le groupe NM.

Les résultats montrent une prévalence plus élevée d'un certain niveau (souvent une carence) en vitamine D dans le groupe atteint de cancer du sein par rapport au groupe témoin. Cette observation est cohérente avec plusieurs études qui indiquent une association entre la carence en vitamine D et le risque accru de cancer du sein. La vitamine D joue un rôle important dans la régulation de la croissance cellulaire, la différenciation et l'apoptose, mécanismes clés impliqués dans la carcinogenèse. **Benarba et gouri (2020)**

Discussion

Les résultats obtenus dans notre étude montrent une différence statistiquement significative entre les taux de vitamine D chez les femmes atteintes de cancer du sein et celles en bonne santé. Les patientes présentent un taux moyen plus faible de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), suggérant une association possible entre l'hypovitaminose D et le risque de cancer du sein. Cette observation soulève des questions intéressantes concernant le rôle potentiel de la vitamine D dans la carcinogenèse mammaire.

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études récentes menées en Afrique du Nord et en Afrique de l'Ouest. Par exemple, Une étude tunisienne récente menée au Centre de Radiothérapie de **Mahdia-Hamadan (2022)** vient conforter les résultats de notre propre recherche. Cette étude cas-témoins, portant sur 40 femmes atteintes de cancer du sein et 40 témoins appariées en âge et caractéristiques générales, a révélé une différence statistiquement significative des taux sériques de 25-hydroxyvitamine D entre les deux groupes. En effet, les patientes présentaient un taux moyen de $31,9 \pm 28,3$ nb/ml contre $37,98 \pm 15,89$ nb/ml chez les femmes saines ($p = 0,024$). Cette différence suggère une association entre une hypovitaminose D et la présence d'un cancer du sein, ce qui est en parfaite cohérence avec nos résultats.

Une étude cas-témoins récente menée en Irak par **Abdulqadir et al. (2023)** a examiné l'association entre les taux de vitamine D et le risque de cancer du sein. L'étude a porté sur 65 femmes atteintes de cancer du sein comparées à 65 femmes en bonne santé, résidant à Sulaimaniyah. Les résultats ont montré que 66,1 % des patientes présentaient des taux de vitamine D inférieurs à 20 nb/ml, contre 43,1 % chez les témoins. De plus, les patientes avaient une concentration moyenne en 25(OH)D significativement plus basse (17,8 nb/ml) comparée aux témoins (20,2 nb/ml). L'analyse statistique a révélé un risque accru de cancer du sein associé à l'hypovitaminose D, avec un odds ratio (OR) de 2,59 (intervalle de confiance à 95 % : 1,24–5,38 ; $p = 0,009$). Après ajustement pour l'âge et l'indice de masse corporelle, le risque est resté significatif avec un odds ratio ajusté (AOR) de 2,30 chez les patientes et 3,67 chez les témoins. Ces résultats confirment le rôle potentiel de la carence en vitamine D comme facteur de risque indépendant dans le développement du cancer du sein.

L'intérêt de cette étude réside dans le fait qu'elle a été réalisée dans un contexte régional comparable au nôtre, partageant des caractéristiques climatiques, culturelles et nutritionnelles similaires. Elle renforce ainsi l'idée que, malgré une exposition solaire importante, les **carences en vitamine D demeurent fréquentes** dans les populations du Maghreb, et pourraient constituer un facteur de risque non négligeable dans le développement du cancer du sein

Une autre étude égyptienne (**Ismail et al., 2018**) a montré un taux moyen de 25(OH)D significativement plus bas chez les patientes atteintes de cancer du sein (12,1 nb/ml) comparativement aux témoins sains (19,8 nb/ml), avec un risque de cancer multiplié par 7 chez les femmes présentant une carence (< 20 nb/ml). Au Mali, **Touré et al. (2021)** ont également identifié une relation dose-effet entre les taux de vitamine D et l'avancement du cancer du sein, suggérant un effet protecteur potentiel de cette vitamine contre les formes avancées de la maladie.

Cependant, ces résultats sont nuancés par plusieurs grandes études prospectives et essais cliniques randomisés internationaux. **McCullough et al. (2023)**, dans une analyse groupée de 17 cohortes internationales incluant plus de 10 000 cas, n'ont pas retrouvé d'association statistiquement significative entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de cancer du sein ($P\text{-trend} = 0,64$). De même, la célèbre "Nurses' Health Study" n'a pas

observé de lien général entre les niveaux de vitamine D et l'incidence du cancer du sein sur un suivi de 20 ans.

En Europe, l'étude prospective BEGYN menée en Allemagne (2021) sur 110 patientes atteintes de cancer non métastatique n'a mis en évidence aucune corrélation entre les taux de vitamine D et les caractéristiques pronostiques tumorales. De plus, une méta-analyse récente (**Guo et al., 2022**) portant sur 26 essais randomisés n'a pas trouvé de lien entre la supplémentation en vitamine D et la réduction de l'incidence du cancer du sein. Seule une légère diminution de la mortalité a été notée dans les groupes recevant une supplémentation quotidienne, suggérant un effet bénéfique modeste dans certains contextes spécifiques.

Ces divergences pourraient s'expliquer par des différences méthodologiques (conception transversale vs prospective), des caractéristiques de population (IMC, exposition solaire, habitudes alimentaires, génétique), ou encore la variabilité saisonnière des taux de vitamine D. Par ailleurs, il est possible que la vitamine D n'agisse pas directement sur la survenue du cancer, mais qu'elle reflète l'état général de santé ou le statut inflammatoire de l'organisme.

Notre travail présente certaines limites : la taille restreinte de l'échantillon, l'absence de stratification par sous-type de cancer, ainsi que le caractère ponctuel de la mesure de la vitamine D.

Il serait pertinent de mener des études longitudinales sur des populations plus larges en Afrique du Nord, en stratifiant selon les sous-types de cancer du sein et en intégrant des facteurs génétiques (comme les polymorphismes du récepteur VDR). L'impact de la supplémentation quotidienne en vitamine D, dans le cadre d'essais cliniques randomisés locaux, mérite aussi d'être exploré.

Conclusion

Cette étude a mis en évidence une association statistiquement significative entre un faible taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) et la présence d'un cancer du sein. Les femmes atteintes ont présenté des taux nettement inférieurs à ceux des femmes témoins, suggérant qu'une carence en vitamine D pourrait jouer un rôle dans le développement ou la progression tumorale.

Nos résultats s'inscrivent dans la lignée de plusieurs travaux réalisés en Afrique du Nord (Tunisie, Égypte, Algérie), qui pointent un lien potentiel entre hypovitaminose D et gravité clinique du cancer du sein. Ces données soulignent que, malgré une exposition solaire souvent suffisante, les carences persistent dans ces régions, possiblement en raison de facteurs culturels, vestimentaires ou nutritionnels.

Toutefois, cette association n'est pas universellement confirmée. Plusieurs études internationales à grande échelle, en particulier prospectives et interventionnelles, n'ont pas mis en évidence de relation significative entre les taux de vitamine D et l'incidence du cancer du sein. Ces divergences peuvent s'expliquer par des différences méthodologiques, génétiques ou environnementales.

Par conséquent, nos résultats, bien qu'encourageants, doivent être interprétés avec prudence. Il conviendrait de mener des études longitudinales multicentriques, en intégrant des facteurs confondants, des analyses génétiques (VDR, métabolisme), ainsi qu'une évaluation des effets réels d'une supplémentation contrôlée en vitamine D.

En somme, cette recherche apporte une contribution à la compréhension du rôle possible de la vitamine D comme biomarqueur ou cofacteur de risque du cancer du sein, tout en appelant à la poursuite des investigations à l'échelle régionale et internationale.

Références

- ALGERIE PRESSE SERVICE. (2021, octobre 3). Cancer du sein : Données nationales sur l'incidence et l'âge d'apparition.
- Ahmad, H., Ali, A., Ali, R., Khalil, A. T., Khan, I., Khan, M. M., & Alorini, M. (2024). Preliminary insights on the mutational spectrum of BRCA1 and BRCA2 genes in Pakhtun ethnicity breast cancer patients from Khyber Pakhtunkhwa (KP), Pakistan. *Neoplasia*, 51, 100989.
- Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., ... & Lips, P. (2022). Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*, 43(4), 771–824.
- Bruins, M. J., & Létinois, U. (2021). Optimizing vitamin D intake in sustainable diets: Modeling study. *Nutrients*, 13(5), 1654.
- Camille Jourdan. (2014). Les cancers dans le monde : chiffres clés et variations géographiques. INSERM.
- Carlberg, C., & Campbell, M. J. (2013). Vitamin D receptor signaling mechanisms: Integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids*, 78(2), 127–136.
- Cashman, K. D., Muldowney, S., McNulty, B., Nugent, A. P., FitzGerald, A. P., Kiely, M., & Flynn, A. (2021). Vitamin D status in Europe and intake recommendations: A review. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1), 44–55.
- Casper, R. F., Mitri, J., & Holick, M. F. (2016). Vitamin D and its role in breast cancer prevention and treatment. *Endocrinology & Metabolism Clinics*, 45(4), 795–817.
- Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 27(6), 431–437.
- Cheung, M. M., Mak, W. N., & Cheung, C. L. (2019). Vitamin D metabolism and its role in skeletal and non-skeletal health. *Journal of Orthopaedic Translation*, 17, 6–19.
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 96(1), 365–408.
- Dai, Q., Shu, X. O., Li, H., Yang, G., Cai, H., & Gao, Y. T. (2021). Vitamin D status and cancer incidence and mortality: A prospective cohort study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(3), 499–507.

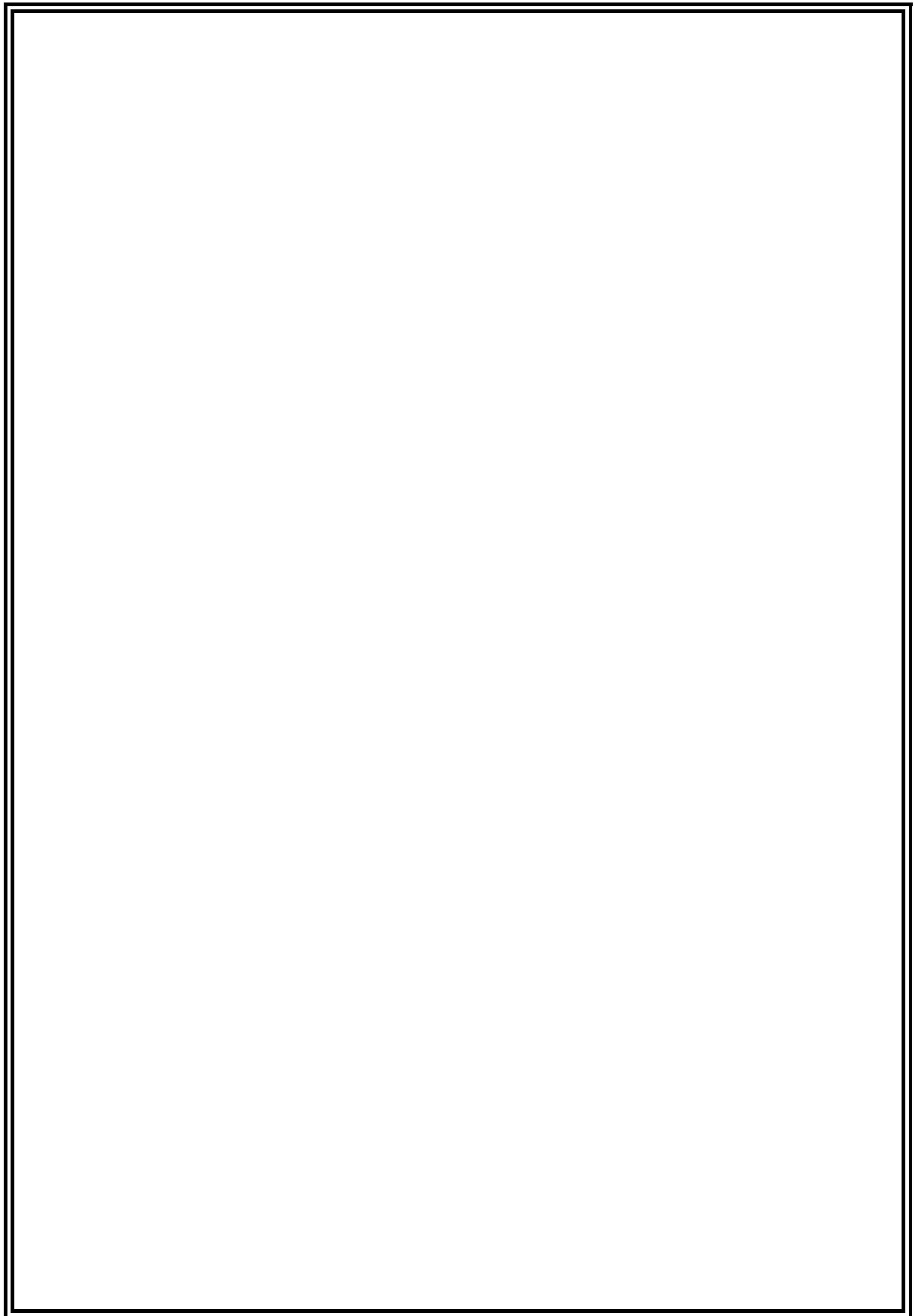
- Dallavalasa, S., Tulimilli, S. V., Bettada, V. G., Karnik, M., Uthaiah, C. A., Anantharaju, P. G., ... Madhunapantula, S. V. (2024). Vitamin D in cancer prevention and treatment: A review of epidemiological, preclinical, and cellular studies. *Cancers*, 16(18), 3211.
- Dattola, A., Silvestri, M., Bennardo, L., & Nisticò, S. P. (2020). Vitamin D and skin cancer: Current perspectives and new insights. *Dermatology Practical & Conceptual*, 10(1), e2020021.
- Deb, S., Reeves, A. A., & Lafortune, S. (2020). Vitamin D supplementation and health outcomes: An umbrella review. *Nutrients*, 12(6), 1757.
- Dominguez, L. J., Farruggia, M., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Vitamin D and muscle health: A narrative review. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33(4), 873–884.
- Endo, Y., Asano, K., & Suzuki, T. (2021). Vitamin D status and the risk of breast cancer in postmenopausal women: A case-control study. *Journal of Women's Health*, 30(9), 1234–1241.
- Galior, K., Ketha, H., & Singh, R. J. (2018). Vitamin D: Chemistry, metabolism, and clinical applications. *Clinica Chimica Acta*, 487, 60–72.
- Gilseng, N., Holvik, K., Meyer, H. E., & Madar, A. A. (2013). Vitamin D status and cancer incidence in Norway: A population-based cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(4), 424–430.
- Grant, W. B. (2018). A review of the evidence supporting the role of vitamin D in reducing the risk of cancer. *Anticancer Research*, 38(2), 1121–1136.
- HORMONES & CANCER DU SEIN. (2021). Bulletin d'information médicale spécialisé.
- Haussler, M. R., Haussler, C. A., Whitfield, G. K., Hsieh, J. C., Thompson, P. D., Barthel, T. K., ... & Jurutka, P. W. (2011). The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(8), 1605–1625.
- Hilton, L. K. (2024). Advances in cancer genetics.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911–1930.
- Hossain, A., Kanwar, R. K., & Kanwar, J. R. (2019). Vitamin D: Method of analysis and its role in cancer prevention. *Nutrition & Cancer*, 71(1), 1–15.
- Institute of Medicine. (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press.

- Jiménez, S., & Evans, A. (2023). Immunology and Cancer Therapy.
- Karayan-Tapon, L., et al. (2025). Études génétiques sur les oncogènes.
- Keum, N., Lee, D. H., & Giovannucci, E. (2014). Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Oncology*, 25(8), 1570–1579.
- Larson-Meyer, D. E., & Willis, K. S. (2019). Vitamin D and athletes. *Current Sports Medicine Reports*, 18(6), 239–244.
- Lucas, R. M., Yazar, S., Young, H. A., van der Mei, I., & Armstrong, B. K. (2019). Sun exposure and vitamin D health outcomes: A review of the evidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(23), 4843.
- Morley, D., & Hollenberg, M. (2021). Extracellular vesicles and bone-associated cancer. *Current Osteoporosis Reports*, 19, 223–229.
- Morley, J. E., & Murray, J. (2022). Vitamin D and aging-related health outcomes. *Journal of Gerontology and Geriatric Research*, 11(1), 575.
- National Center for Biotechnology Information. (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280737 and CID 5280795: Vitamin D2 and D3. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
- Neville, J. A., Mills, C. M., & Williams, H. C. (2021). Does sunlight exposure increase vitamin D synthesis? *British Journal of Dermatology*, 184(5), 842–851.
- Organisation mondiale de la santé. (2022). Cancer.
- Pilz, S., Tomaschitz, A., März, W., & Drechsler, C. (2011). Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clinical Endocrinology*, 75(5), 575–584.
- Polli, D., Galli, M., & Ferrara, F. (2023). Electrochemical biosensor for vitamin D detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 226, 115070.
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and applications (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Seraphin, G., Rieger, S., Hewison, M., Capobianco, E., & Lisse, T. S. (2023). The impact of vitamin D on cancer: A mini review. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 231, 106308.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48.
- Talwar, V., & Jain, A. (2023). The genetic basis of breast cancer: A comprehensive overview. *Current Medicine Research and Practice*, 13(3), 97–99.

Williamson, A., Martineau, A. R., Jolliffe, D., Sheikh, A., Janssens, W., Sluyter, J., Rafiq, R., de Jongh, R., & Griffiths, C. J. (2024, 27 septembre). Vitamine D dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO): Revue systématique Cochrane. Revue des Maladies Respiratoires Actualités.

Zhou, Y., & Lower, E. E. (2020). Vitamin D and cancer: Epidemiological, experimental and clinical evidence. *The Oncologist*, 25(3), e341–e351.

de La Puente Yagüe, M., Collado Yurrita, L., Mejía Rodríguez, D., & Gonzalez Jiménez, D. (2020). Role of vitamin D in athletes and effects on performance. *Nutrition and Health*, 26(4), 321–330.



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida I



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Alimentaires
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : Nutrition et pathologies
Filière : Sciences Alimentaires
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Thème :

La relation entre la carence en vitamine D et le cancer du sein

Présentée par :

FLITA Ikram

MOUMENE Amira

Devant le jury composé de :

Mme Kadri.F	MCB	USDB1	Présidente
Mr Louni.S	MAA	USDB1	Examinateur
Mme Guessaibia.N	MCA	USDB1	Promotrice
Mme Caid.N	Professeur	USDB1	Co-promotrice