

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et physiologie cellulaire

## Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV  
Filière Sciences Biologiques

**Option :** Biologie moléculaire et cellulaire

Sous l'intitulé :

Etude prospective du dosage de la vitamine D chez les  
patients cancéreux, suivis au niveau du CAC de Blida

Présenté par :

M<sup>elle</sup> Menaceur Amira

et

M<sup>elle</sup> Madani Iness

Soutenu le 14 Juillet 2022 Devant le jury :

Nom	Grade / Lieu	Qualité
Mme Saadi L.	Professeur/USDB1	Présidente
Mme Arkam F.	MCA/USDB1	Examinatrice
Mr Bouchdoub Y.	Professeur /CAC	Promoteur
Mme Benchabane S.	MCA/USDB1	Co-promotrice

Promotion: 2021-2022

# ***Remerciement***

*Nous voudrions tout d'abord remercier ALLAH, le miséricordieux de nous avoir donné force, volonté et persévérance pour la réalisation de ce mémoire.*

*Nous tenons également, à remercier vivement et sincèrement toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce stage et qui nous ont encadrés, orientés, aidés et conseillés lors de la rédaction de ce mémoire.*

*Nous citons :*

*Monsieur le professeur **Bouchdoub Youcef** chef de service du laboratoire du CAC/ Frantz Fanon/ Blida, notre promoteur. Sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils ont contribué largement à alimenter notre réflexion. Ainsi que la mise à notre disposition des moyens humains et matériels nécessaires à la réussite du stage.*

*Madame **Benchabane Sarah**, notre co-promotrice qui à partager ses connaissances, ses expériences et ses conseils très précieux lors de la rédaction et la correction, tout en nous accordons une indépendance dans la réalisation de ce mémoire.*

*Madame **Saadi Leila** chef d'option de la spécialité biologie moléculaire et cellulaire au niveau de l'université Saad Dahleb/ Blida, qui nous à accompagner durant trois (3) années avec abnégation et inlassablement tout en mettant à notre disposition les meilleurs professeurs et ses orientations judicieuses.*

*Le personnel du laboratoire CAC pour nous avoir fournis le matériel nécessaire pour la réussite du stage effectué au niveau du centre hospitalo-universitaire Frantz Fanon/Blida.*

*Les patients qui ont acceptés volontairement de nous rencontrer et de répondre à nos innombrables questions y afférant à notre recherche.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury docteur **Arkam** Pour l'intérêt qu'elle a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.*

*Enfin, à nos parents pour leur soutien constant et leurs encouragements.*

## *Dédicace*

Je dédié ce travail à :

Mes parent, Papa tu es le meilleur père au monde tu ma toujours appris à être forte, bien veillé, courageuse, ambitieuse et indépendante dans ma vie. Maintenant grâce la phrase magique « va chercher au dictionnaire » j'ai enfin pu te dédier ma première réalisation. Maman, je ne pourrais te décrire mon amour envers toi, tu es un exemple d'honnêteté, de gentillesse, tu as le plus beau cœur au monde. Merci pour ton éducation et ta patience. Que dieu vous garde pour nous.

A Samar ma sœur et à Adem mon frère et Bibia ma grande sœur je vous aime.

A Yema ma grand-mère chérie, merci pour tes Douaas et tes encouragements. Je remercie le grand dieu de m'avoir donné la chance d'entendre ta voix chaque jour.

A l'homme à qui j'ai dit papa pour la première fois, tu nous à quitter très tôt mais tu resteras pour toujours dans mon cœur, ton sourire ne quittera jamais mes yeux et ta belle voix c'est ma meilleure mélodie. Je t'aime papa Nacer.

A mes tantes chéries, cousin et cousine, j'ai de la chance d'avoir cinq mamans et pleins de sœurs et frères. Vous m'avez offert de l'amour de la protection et du soutien. Vous êtes la meilleure famille que je puisse avoir

A mes amis Yousra, Amira, lynda, Iness, Farah et Mehdi. Merci pour les agréables moments qu'on a passé ensemble, vous étiez présent dans mes joies et mes peines, vous m'avez appris à être persévèrent et vous m'avez poussé en avant. Vous n'êtes pas que mes amis vous faite partie de ma famille.

*Amira*

## *Dédicace*

J'ai le plaisir de dédicé ce travail qui est le fruit de toute ces années à.....

Mes parents, pour votre soutien durant toutes ces années d'études mais également pour tout ce que vous m'avez apporté jusqu'à aujourd'hui.

J'ai arrivé jusque-là grâce à ALLAH et vous. Vous avez toujours été là et m'avez soutenue dans mes choix, et les moments difficiles.

Merci d'avoir cru en moi. Je vous aime. Que dieu vous préserve et vous procure santé et bonheur.

Mon très cher frère Boualem, pour m'avoir soutenu et encouragé, les mots ne me suffisent pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi, que dieu te protège mon frère.

Mes grands-parents pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance

Que Dieu vous offre bonne santé et longue vie, et vous accorde el Janna.

Toute ma famille, mes oncles, tantes, cousins et cousines qui se sont toujours intéressés à mes études et qui m'ont toujours encouragé.

Mes chers amis Lynda, Farah et Mehdi qui m'ont donné leurs conseils et soutien au cours de l'élaboration de ce travail.

Ma chère amie et binôme Amira avec qui j'ai partagé ce travail, on en a fait du chemin ensemble, tu as su être une oreille attentive et me conseiller dans mes choix, je te remercie de ton soutien....

Pour conclure je dirais que je t'aime tout simplement et que je suis heureuse d'avoir pu parcourir la plus grande partie de mes études à tes côtés.

Enfin à tous les membres de ma grande famille sans aucune exception...

Et à tous ceux qui ma réussite leur tient à cœur.

**Iness**

# Résumé

L'hypovitaminose D est devenue un enjeu de santé publique touchant toutes les tranches d'âges de la population. Elle est associée au développement de certains cancers, principalement le cancer colorectal, prostatique et mammaire. En Algérie peu d'étude se sont intéressées à la prévalence de l'hypovitaminose D.

De ce fait et dans le but d'estimer la prévalence de la carence et de l'insuffisance en vitamine D et sa relation avec l'exposition solaire et le régime alimentaire, nous avons mené une étude prospective descriptive et analytique, portant sur 100 patients qui se sont présentés au niveau du laboratoire central du service anti-cancéreux de l'hôpital Frantz Fanon/ Blida pour un dosage de vitamine D et des marqueurs tumoraux.

Les sujets ont été répartis selon le sexe, l'âge et les différents facteurs de risque liés au cancer et l'hypovitaminose D. L'âge moyen des patients était de  $57,1 \pm 10,30$  ans avec des extrêmes entre 33 à 90 ans, avec une prédominance féminine. Le cancer le plus répandu est le cancer du sein avec 48%. Notant une hypovitaminose D chez 27% de la population atteinte du cancer, non supplémentée en vitamine D et présentant des résultats des marqueurs tumoraux hors norme dont la majorité sont des femmes (43 patients).

La mise en évidence d'une prévalence élevée du déficit en vitamine D chez nos patients cancéreux montre qu'il existe un lien étroit positif entre les faibles taux sériques de la vitamine D et le cancer mammaire, prostatique et colorectal.

**Mots clés :** vitamine D, cancer, hypovitaminose D, exposition solaire, marqueurs tumoraux, régime alimentaire.

# Abstract

Hypovitaminosis D has become a public health issue affecting all age groups of the population. It is associated with the development of certain cancers, mainly colorectal, prostate and breast cancer. In Algeria, few studies have focused on the prevalence of hypovitaminosis D.

As a result, and with the aim of estimating the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and its relation to sun exposure and diet, we conducted a descriptive and analytical prospective study, involving 100 patients who presented to the central laboratory of the anti-cancer service, from the Frantz Fanon/ Blida hospital for a vitamin D assay and tumor markers.

The subjects were distributed according to sex, age and the various risk factors related to cancer and hypovitaminosis D. The average age of the patients was  $57.1 \pm 10.30$  years with extremes between 33 to 90 years, with a female predominance. The most answered cancer is breast cancer with 48%. Noting a hypovitaminosis D in 27% of the population suffering from cancer, not supplemented with vitamin D and presenting results of tumor markers outside the norm, the majority of which are women (43 patients).

The evidence of a high prevalence of vitamin D deficiency in our cancer patients shows that there is a strong positive link between low serum vitamin D levels and breast, prostate and colorectal cancer.

**Key words:** vitamin D, cancer, hypovitaminosis D, sun exposure, tumor markers, diet

# ملخص

أصبح نقص فيتامين د مشكلة صحية عامة تؤثر على جميع الفئات العمرية للمجتمع . يرتبط بتطور بعض السرطانات خاصة سرطان القولون والمستقيم والبروستاتة والثدي. في الجزائر ، ركزت دراسات قليلة على انتشار نقص فيتامين د.

نتيجة لذلك ، وبهدف تقدير انتشار نقص فيتامين د ونقصه وعلاقته بالتعرض للشمس والنظام الغذائي ، أجرينا دراسة استباقية وصفية وتحليلية ، شملت 100 مريض قدموا إلى المختبر المركزي لخدمة مكافحة السرطان. من مستشفى فرانتز فانون / البلدية لمعايرة فيتامين د وعلامات الورم.

تم توزيع المواضيع حسب الجنس والعمر وعوامل الخطر المختلفة المتعلقة بالسرطان ونقص فيتامين د. كان متوسط عمر المرضى  $57.1 \pm 10.30$  سنة مع تطرف بين 33 إلى 90 سنة ، مع غلبة للإناث. السرطان الأكثر إجابة هو سرطان الثدي بنسبة 48%. ملاحظة نقص فيتامين (د) في 27% من السكان يعانون من السرطان ، غير مدعم بفيتامين (د) وتظهر نتائج علامات الورم خارج القاعدة ، ومعظمهم من النساء (43 مريضا).

تشير الدلائل على ارتفاع معدل انتشار نقص فيتامين (د) لدى مرضى السرطان لدينا إلى وجود علاقة إيجابية قوية بين انخفاض مستويات فيتامين (د) في الدم وسرطان الثدي والبروستاتا والقولون والمستقيم.

**الكلمات المفتاحية :** فيتامين د ، السرطان ، نقص فيتامين د ، التعرض لأشعة الشمس ، علامات الورم ، النظام الغذائي.

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Différence structurale entre D2 et D3 selon le degré d'hydroxylation <sup>[13]</sup> .....	2
<b>Figure 2 :</b> Synthèse endogène de la vitamine D <sup>[21]</sup> .....	5
<b>Figure 3 :</b> Métabolisme de la vitamine D <sup>[50]</sup> .....	7
<b>Figure 4 :</b> Régulation du métabolisme de la vitamine D <sup>[31]</sup> .....	9
<b>Figure 5 :</b> Schéma des voies de dégradation de la vitamine D <sup>[13]</sup> .....	10
<b>Figure 6 :</b> Structure du récepteur VDR <sup>[14]</sup> .....	11
<b>Figure 7 :</b> Mécanisme à l'origine de l'action du VDR <sup>[17]</sup> .....	13
<b>Figure 8 :</b> Régulation transcriptionnelle de l'expression de gènes et les voies de signalisation de calcitriol <sup>[61]</sup> .....	14
<b>Figure 9 :</b> Vitamine D et immunité innée <sup>[77]</sup> .....	17
<b>Figure 10 :</b> Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les lymphocytes T <sup>[77]</sup> .....	18
<b>Figure 11 :</b> Effet de la vitamine D sur la sécrétion de la PTH <sup>[82]</sup> .....	20
<b>Figure 12 :</b> Lien entre la vitamine D et la PTH dans le métabolisme phosphocalcique <sup>[80]</sup> .....	21
<b>Figure 13:</b> Les marqueurs tumoraux et leurs sites de production <sup>[19]</sup> .....	25
<b>Figure 14 :</b> Principales voies de signalisation liées au cancer médiée par la 1,25(OH)2D <sub>3</sub> <sup>[51]</sup> .....	30
<b>Figure 15 :</b> Principe de la technique ECL <sup>[29]</sup> .....	35
<b>Figure 16:</b> Principe du dosage de la 25(OH)D par une méthode de compétition <sup>[29]</sup> .....	36
<b>Figure 17 :</b> Principe de l'électro-chimiluminescence (ECL) « dosage Sandwich » <sup>[100]</sup> .....	37
<b>Figure 18 :</b> Répartition de la population selon les tranches d'âge.....	39
<b>Figure 19 :</b> Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	40
<b>Figure 20 :</b> Répartition des patientes selon le port du voile.....	41
<b>Figure 21 :</b> Répartition de la population selon le service de consultation.....	43



<b>Figure 22 :</b> Répartition de la population selon le type de cancer.....	44
<b>Figure23:</b> Répartition des malades cancéreux selon leurs antécédents personnels.....	45
<b>Figure 24 :</b> Répartition de la population selon les signes cliniques révélateurs du cancer.....	46
<b>Figure 25 :</b> Impact du statut des patients : fumeur/non-fumeurs sur les différents types de cancer .....	48
<b>Figure 26 :</b> Répartition de la population cancéreuse selon le régime alimentaire.....	49
<b>Figure 27 :</b> Répartition de la population selon la prise de la vitamine D.....	51
<b>Figure 28:</b> Répartition des patients non supplémentés en vitamine D selon leur statut sérique.....	52
<b>Figure 29 :</b> Taux de la vitamine D chez les patients étudiée selon le sexe.....	54
<b>Figure 30 :</b> Taux de vitamine D chez les patients cancéreux selon l'âge.....	56
<b>Figure 31 :</b> Statut vitaminique D selon l'exposition aux rayons solaire.....	59
<b>Figure 32 :</b> Statut vitaminique D des patientes cancéreuses déficitaires selon le style vestimentaire.....	60
<b>Figure 33 :</b> Relation entre les patients fumeur et non-fumeur et le taux sérique de 25(OH)D.....	63
<b>Figure 34 :</b> Evaluation des taux sériques de la vitamine D chez les patients cancéreux et les témoins.....	65
<b>Figure 35:</b> Relation entre le taux sérique en vitamine D et en CA15-3 chez les patients ayant le cancer du sein.....	66
<b>Figure 36 :</b> Relation entre le taux sérique en vitamine D et en PSA chez les patients atteint du cancer de la prostate.....	68
<b>Figure 37 :</b> Relation entre le taux sérique en vitamine D et en CA19-9 et ACE chez les malades atteint du cancer colorectal.....	70

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Classification phototypique de Fitzpatrick <sup>[13]</sup> .....	3
<b>Tableau II :</b> Distribution tissulaire et cellulaire du VDR (29) <sup>[53]</sup> .....	11
<b>Tableau III :</b> Facteurs influençant sur le taux de 25(OH) vitamine D <sup>[86]</sup> .....	21
<b>Tableau IV :</b> Répartition de la population selon les tranches d'âge.....	43
<b>Tableau V :</b> Répartition de la population étudiée selon l'exposition aux rayons solaire.....	42
<b>Tableau VI :</b> Répartition de la population selon les antécédents familiaux de cancer.....	44
<b>Tableau VII:</b> Répartition de la population selon la consommation du tabac.....	45
<b>Tableau VIII :</b> Répartition de la population selon le taux des marqueurs tumoraux.....	47
<b>Tableau IX :</b> Répartition de la population selon la prise de vitamine D avant /après chimiothérapie.....	50
<b>Tableau X :</b> Statut en vitamine D des patients étudiés.....	51
<b>Tableau XI :</b> Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le sexe....	52
<b>Tableau XII :</b> Etude analytique de l'association ente le statut vitaminique D et l'âge.....	53
<b>Tableau XIII :</b> Classification des patients selon l'exposition au soleil.....	55
<b>Tableau XIV:</b> Etude analytique de l'association entre statut vitaminique D et le style vestimentaire (port du voile).....	57
<b>Tableau XV :</b> Relation entre le taux sérique de la vitamine D et la consommation alimentaire.....	59

## Liste des abréviations

**1, 25(OH)2D** : 1,25-Dihydroxyvitamine D.

**1, 24,25(OH)3D**:1,24, 25-Trihydroxyvitamine D.

**25(OH) D**: 25 Hydroxy Vitamine D.

**24,25(OH)D**:24,25 Hydroxy Vitamine D.

**7-DHC**: 7-Déhydrocholésterol.

**ACE**: Antigène Carcino-Embryonnaire

**ADN**: Acide Désoxyribonucléique

**AFP**: Alpha-1-fœtoprotéine

**AKT (PKB)**: Protein kinase B

**APC**: Adenomatous Polyposis Coli.

**ARNm**: Acide ribonucléique messenger

**ATP**: Adénosine triphosphate

**ATG5**: Autophagy related 5

**BAX**: Bcl-2-associated X

**BAD**: BCL2 associated agonist of cell death

**BECLIN1**: bécline 1

**BCL2**: B-cell lymphoma 2

**BCL XL**: B-cell lymphoma-extra large

**CA15.3**: Cancer Antigen 15.3

**CaBP28K**: Calbindin-D 28K

**CaSR:** Récepteur sensible au calcium

**CBF1:** Centromere-binding Protein 1

**CCR:** Cancer colorectal

**CCR6:** C-C Motif Chemokine Receptor 6

**CD36:** Cluster Determinant 36

**CD:** Cluster of Differentiation

**CDKN1A:** Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A

**COX2:** Cyclooxygénase-2

**CREB:** CAMP-dependent response element binding protein

**CREM:** CAMP Responsive Element Modulator

**CST5:** Cystatin-D

**CTLA4:** Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ou "antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique

**CTNB1:** Catenin Beta 1

**CYP19A:** Cytochrome P450 family 19 subfamily A

**CYP24A1:** Cytochrome P450C24, 24 hydroxylase

**CYP450:** Cytochrome P 450

**CYP27A1:** 25-hydroxylase

**CYP27B1:** Cytochromes P450C1, 1 $\alpha$ -hydroxylase

**DBD:** Dna Binding Domains

**DKK-1:** Dickkopf-related protein 1

**DT1:** Diabète de type 1

**ECL:**Electrochimiluminescence

**EGF:** Facteur de croissance épidermique

**EGFR:** EpidermalGrowth Factor Receptor

**EP2:** Prostaglandin E 2 receptor

**ER:** Estrogen receptor

**ERK:** Extracellular signal-regulated kinases

**ERp57:** Endoplasmic Reticulum Resident Protein 57.

**ESR1:**Estrogen Receptor 1

**FAS receptor:** Tumornecrosis factor receptorsuperfamilymember 6

**FGF23:** Fibroblast Growth Factor 23.

**FOXO1 :**Forkhead box protein O1

**Foxp3 :**Forkhead box P3.

**GATA3:** Trans-acting T-cell-specific transcription factor GATA-3

**GCL:** Glutamate-cystéine Ligase

**GR:** GlucocorticoidReceptor

**GRP58:** Protéine régulée par le glucose

**HIF-1:** HypoxiaInducible Factor-1

**HNF4 $\alpha$ :** Hepatic Nuclear Factor 4 $\alpha$

**IDBP:** Intracellular Vitamin D Binding Protein

**IFN- $\gamma$ :** Interféron gamma

**IGF-1:** Insulin Growth Factor-1

**IKK  $\beta$** : I- $\kappa$ B kinase

**I $\kappa$ B $\alpha$** : Nuclear factor of kappa light polypeptide geneenhancer in B-cellsinhibitor, alpha

**JNK**: C-Jun N-terminal Kinase

**KDM6B** : lysine déméthylase 6B

**LBD**: Ligand-binding domain

**LPS**: Lipopolysaccharides

**MAD/MXD1** : MAX Dimerization Protein 1

**MAPK**: Mitogen-activated protein kinases

**MARRS**: Membrane-Associated Rapid Response Steroid binding protein

**MMP**: Métalloprotéases matricielles

**mTOR**: Mammalian target of rapamycin

**NCoR**: Nuclear receptorco-repressor

**NCX1**: Sodium-Calcium Exchanger 1

**NF- $\kappa$ B**: Nuclear Factor-kappa B

**NOD2**: Nucleotide-bindingoligomerizationdomain 2

**NOTCH**: Neurogenic locus notch homolog protein 1

**NPT2a**: Soduim phosphate cotransporter 2

**NPT2b**: Co-transporteur sodium-phosphate II b

**OPG** : Ostéoprotégérine

**P21**: cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (CDKN1A)

**PDIA3**: Protein Disulfide Isomerase Family A Member 3.

**PD-L1:** Programmed death-ligand 1

**PGE2:** Prostaglandin E2

**PI3K:** Phosphatidylinositol 3-kinase

**PKC:** Protein kinase C

**PLA2:** Phospholipase A2 PLC: phospholipase C

**PLAA:** Phospholipase A2 activating protein

**PMCA1b:** Plasma Membrane Calcium ATPase 1b

**PPAR $\gamma/\alpha$ :** Peroxysome Proliferator-Activates Receptor Gamma/ Alpha

**PSAL:** Prostate SpecificAntigen Libre

**PSAT:** Prostate Specific Antigen Total

**PTGS2:** Prostaglandin endoperoxide synthase 2

**PTGER2:** Prostaglandin E2 receptor 2

**PTH:** Hormone parathyroïdienne

**PXR:**Pregnane X Receptor.

**RANK:** Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B.

**RANK L:** Receptor Activator of Nuclear Factor- Kappa B Ligand.

**RAS :** Rat Sarcoma

**Rb-E2F :** Rétinoblastome-E2 transcription factor

**RNF43 :** Ring Finger Protein 43

**ROR $\gamma$ t :** RAR-related orphan receptor gamma

**RXR :** Récepteur De L'acide Rétinoïque.

**SEP** : Sclérose en plaques

**SHP** : Small Heterodimer Partner

**SMRT** : Silencing Mediator for Retinoid or Thyroid hormone receptors

**STAT**: Signal Transducer and Activator of Transcription

**TCD** : Tube contourné distal

**TCF** : T cell factor, Facteur de transcription

**TGF  $\beta$**  : Facteur De Croissance Transformant B

**THBS1**: Thrombospondin 1

**TLR** : Récepteur Toll-Like.

**TNC** :Tenascin C

**TNF $\alpha$**  : Facteur De Nécrose Tumorale A

**TCF7L2** :transcription factor 7 like 2

**TRPV5**: Transientreceptorpotential cation channel, subfamily V, member 5

**UVB** : Ultra-Violet B.

**VDBP** : Vitamin D Binding Protein

**VDRE** : Élément De Réponse A La Vitamine D.

**VEGF** : Facteur De Croissance Endothéliale Vasculaire.

**VLDL**: Very Low Density Lipoprotein

**Wnt**:Wingless-related integration site



# Tables des matières

INTRODUCTION .....	1
--------------------	---

## PARTIE I : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

### **Chapitre I : Généralités sur la vitamine D**

1. Définition.....	2
2. Forme de la vitamine D.....	2
3. Source de la vitamine D.....	2
4. Besoin en vitamine D.....	4
5. Physiologie de la vitamine D.....	4
5.1 Synthèse de la vitamine D.....	4
5.2 Absorption et transport.....	5
5.3 Métabolisme de la vitamine D .....	5
5.4 Régulation du métabolisme de la vitamine D .....	7
5.5 Catabolisme et élimination.....	9
5.6 Régulation du catabolisme de la vitamine D .....	10
5.7 Stockage et répartition cellulaire.....	10
6. Récepteur de la vitamine D.....	10
6.1 Structure du VDR.....	10
6.2 Localisation du VDR .....	11
6.3 Fonction du VDR .....	12

7. Mécanisme d'action cellulaire.....	13
7.1 Action génomique.....	13
7.2 Action non génomique.....	13
8. Rôle physiologique de la vitamine D.....	14
9. Lien entre la vitamine D et la parathormone.....	19
10. Variation du taux de la vitamine D.....	21
10.1 Hypovitaminose D.....	21
10.2 Hypervitaminose D.....	22
II. Cancer	
1. Généralité sur les cancers.....	23
2. Carcinogène.....	23
3. Marqueurs tumoraux.....	23
III. Vitamine D et cancer	
1. Mécanisme anti-cancéreux de la vitamine D.....	25
2. Efficacité de la vitamine D sur différents types de cancer.....	28
2.1 Vitamine D et cancer du sein .....	28
2.2 Vitamine D et cancer de la prostate .....	29
2.3 Vitamine D et cancer colorectal.....	30

**PARTIE II : PARTIE PRATIQUE**

II. Matériels et Méthodes	
1. Objectif de l'étude.....	32

2. Type de l'étude.....	32
3. Lieu et durée de l'étude.....	32
4. Population étudié.....	32
5. Critère d'inclusion.....	32
6. Phase pré-analytique.....	33
6.1 Recueil des données.....	33
6.2 Prélèvement sanguin.....	33
6.3 Matériels et techniques biologiques.....	33
7. Phase analytique.....	33
7.1 Dosage sérique de la vitamine D.....	33
8. Analyse statistique.....	37

### PARTIE III : RESULTAT ET DISCUSSION

I. Etude descriptive de la population étudiée.....	39
1. Répartition de la population étudié selon les tranches d'âges.....	39
2. Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	40
3. Répartition de la population étudiée selon le port du voile.....	41
4. Répartition de la population étudiée selon la région.....	42
5. Répartition de la population étudiée selon le service de consultation.....	43
6. Répartition de la population étudiée selon la durée d'exposition solaire.....	43
7. Répartition de la population étudiée selon le type de cancer.....	44
8. Répartition de la population étudiée selon les antécédents personnels.....	45

9. Répartition de la population étudiée selon les antécédents familiaux.....	45
10. Répartition de la population étudiée selon les signes cliniques révélateurs du cancer.....	46
11. Répartition de la population étudiée selon la consommation du tabac.....	47
12. Répartition de la population étudiée selon le régime alimentaire.....	49
13. Répartition de la population étudiée selon le marquage des marqueurs tumoraux.....	50
14. Répartition de la population étudiée selon la prise de vitamine D.....	50
15. Répartition de la population étudiée selon la prise de vitamine D avant et après chimiothérapie.....	51
16. Répartition de la population non supplémentées en vitamine D selon le dosage sérique de la 25(OH)D.....	52
II. Etude analytique de la population étudiée.....	53
1.Relation entre le statut vitaminique D et le sexe chez des patients atteints de différents types de cancer.....	53
2.Relation entre le statut vitaminique D et l'âge chez des patients atteint de différents types de cancer.....	55
3.Relation entre le taux sérique de la vitamine D et l'exposition au soleil chez les patients non supplémenté en vitamine D.....	57
4.Relation entre le taux sérique de la vitamine D et le style vestimentaire (port du voile) chez des patients atteints de différents types de cancer.....	59
5.Relation entre le taux sérique de la vitamine D et le régime alimentaire chez la population étudié.....	61
6.Relation entre le taux sérique de la vitamine D et la consommation du tabac chez la population étudié.....	63

7. Relation entre le taux sérique en vitamine D et le cancer chez les patients non supplémenté.....	65
7.1 Vitamine D et cancer du sein.....	66
7.2 Vitamine D et cancer de la prostate.....	67
7.3 Vitamine D et cancer du colorectal.....	70
Conclusion.....	71
Liste des annexes	
Références bibliographiques	

# INTRODUCTION

---

La vitamine D, connue sous le nom de 25-hydroxyvitamine D est une hormone stéroïdienne liposoluble. Elle se trouve dans l'organisme sous deux formes la vitamine D<sub>2</sub> provenant de l'alimentation et la vitamine D<sub>3</sub> dérivée d'une photo transformation cutanée à partir des rayons solaires (UVB) <sup>[1]</sup>.

C'est à partir des années quatre vingt que la vitamine D à été mise en avant grâce à de nombreuses publications s'intéressant à cette dernière. De plus a découverte du récepteur de la vitamine D (VDR) et l'identification de ses différentes localisations tissulaires et cellulaires, à ouvert le lien mécaniste entre la vitamine D et plusieurs pathologies métaboliques, cardiovasculaires, cancéreuses, neurologiques, auto-immunes et autres <sup>[2]</sup>.

La vitamine D à toujours était connue pour son rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Récemment elle à été mise en évidence pour son implication dans le système immunitaire et son rôle anticancéreux, en contrôlant de nombreux gène qui régulent la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules cancéreuses <sup>[3]</sup>.

Le déficit en vitamine D est devenu un problème fréquent et souvent sous-diagnostiqué, on estime qu'une grande partie de la population mondiale serait concernée car une hypovitaminose D est associée à un risque accru de tout type de cancer et à une diminution du taux de survie <sup>[4]</sup>. Notant que le cancer est un problème de santé publique et c'est la 1ère cause de décès chez l'homme et la 2ème chez la femme après les maladies cardio-vasculaires. Il est à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020 et l'Algérie à atteint une incidence de 58 418 nouveaux cas <sup>[5]</sup>.

La 25(OH)D à un rôle crucial dans le système immunitaire et la carcinogenèse en modulant des réponses immunitaires activées lors de l'angiogénese. En effet, une exposition solaire accrue aboutissant à des concentrations élevées de 25(OH) D, serait associée à des risques plus faibles de développer certains cancers <sup>[6-7]</sup>.

L'augmentation de la prévalence de l'hypovitaminose D à l'échelle mondiale, à orienter notre recherche sur l'étude du statut de la vitamine D chez les patients atteint de différents cancers. Nous avons été amenés à faire le marquage des marqueurs tumoraux et le dosage de la vitamine D, afin de reconnaître la relation entre les deux paramètres. Nous nous sommes intéressés aussi, à l'étude de certains paramètres cliniques afin d'identifier les facteurs de risques potentiels, ayant une relation avec le cancer et la variation du taux sérique de la vitamine D.

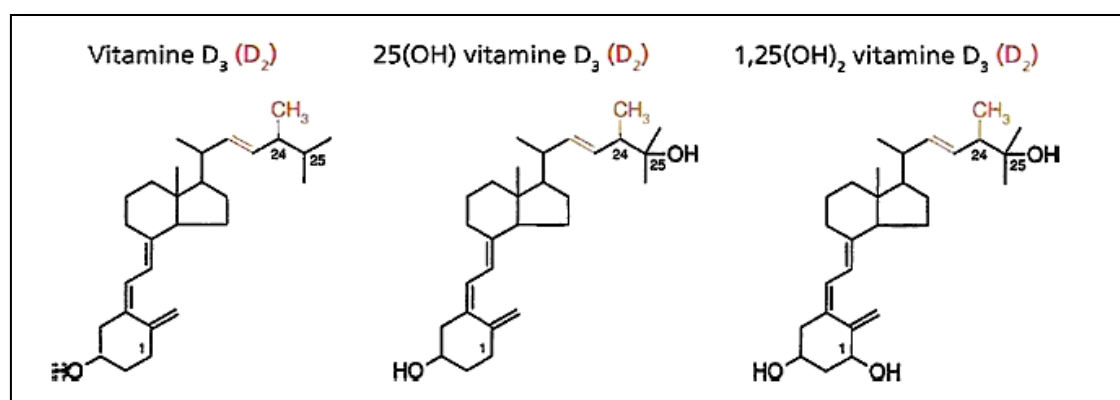
## I. Généralités sur la vitamine D

### 1. Définition de la vitamine D

La vitamine D ou 25-hydroxyvitamine D est un produit vital que l'organisme peut produire. Ce qui fait que cette vitamine est considérée comme une prohormone stéroïdienne liposoluble. Elle est synthétisée de manière endogène par l'absorption des rayons ultraviolets B (UVB, 290–320 nm) de la lumière du soleil par la peau ou de manière exogène à partir de l'alimentation [7].

### 2. Forme de la vitamine D

Elle est connue sous deux principales isoformes : la 25(OH)D<sub>2</sub> et la 25(OH)D<sub>3</sub>, qui diffèrent dans l'organisme selon leur degré d'hydroxylation [8].



**Figure 1:** Différence structurelle entre les vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> selon le degré d'hydroxylation [9].

Vitamine D<sub>2</sub> : Est d'origine végétale, elle prend la nomination d'ergocalciférol par rapport à sa synthèse qui est originaire de l'ergostérol des plantes, des champignons et des levures. Comme, elle peut être ingérée dans un régime alimentaire contenant des végétaux [7].

Vitamine D<sub>3</sub> : Est dérivée du cholestérol produit par les organismes du règne animal (poissons, mammifères, ...), elle est connue sous le nom de cholécalciférol. La principale source de la D<sub>3</sub> est la synthèse cutanée [10].

L'effet biologique de la D<sub>3</sub> est trois fois plus fort que celui de la D<sub>2</sub> [9].

### 3. Source de la vitamine D

La vitamine D peut être apportée à l'organisme par trois sources différentes : source endogène, source exogène et suppléments.

✓ **Source endogène**







## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I

Environ 90% de la vitamine D présente dans l'organisme est sous forme de D<sub>3</sub>, obtenue naturellement à partir d'une biosynthèse cutanée sous l'influence du rayonnement UVB. La quantité du cholécalciférol photosynthétisé dépend de la quantité du précurseur 7-déhydrocholestérol, de la pigmentation de la peau, du poids, des variations saisonnières et géographique, de la durée de l'exposition, de l'intensité et de la capacité des rayons UVB <sup>[10]</sup>.

La synthèse cutanée de la D<sub>3</sub> est très variable et autorégulée. Une surexposition au soleil ne cause pas d'intoxication, car l'excédent de D<sub>3</sub> est détruit par les UVB <sup>[11]</sup>.

Une classification des individus a été faite selon leurs phototypes cutanés et la réaction de leur peau à une exposition solaire (classification de Fitzpatrick) <sup>[12]</sup> (**Tableau I**).

**Tableau I** : Classification prototypique de Fitzpatrick <sup>[13]</sup>.

Phototype		Réaction de la peau après une première exposition au soleil sans protection
I		Brûle toujours, ne bronze jamais
II		Brûle facilement, bronze difficilement
III		Brûle parfois, bronze assez facilement
IV		Brûle rarement, bronze facilement
V		Brûle rarement, bronze intensément
VI		Ne brûle jamais, fortement pigmentée

- Une exposition au soleil du corps complet de 5 à 15 min par jour en été pour un individu de peau blanche (phototype I, II) produit entre 10 000 et 25 000 UI de vitamine D <sup>[12]</sup>.
- Pour les individus ayant une peau foncée (phototype IV, V) une exposition au soleil de 3 à 5 fois plus prolongée par rapport à un phototype clair, est nécessaire <sup>[12]</sup>.

✓ **Source exogène**

La vitamine D (D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>) provient également de l'alimentation.

- Le cholécalciférol a une double origine. Il est soit synthétisé dans la peau (humaine et animale), soit existant chez les animaux tels que : poissons gras, poulet, dinde et autres : huile d'olive, jaune d'œuf et produits laitiers <sup>[11]</sup>.
- L'ergocalciférol se trouve principalement dans les produits végétaux et extrait des plantes <sup>[14]</sup>.



# RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I

---

Les sources alimentaires (**Annexe I**) de la vitamine D n'apporte à l'organisme que 100-200 UI qui est équivalent à 10-20% des besoins estimés pour un bon fonctionnement physiologique de cette dernière <sup>[15]</sup>.

## ✓ **Suppléments**

Les deux formes de la vitamine D peuvent être admises à l'organisme via des pilules, comprimées, solutions huileuse ou par des aliments enrichis en vitamine D. Principalement : Produits laitiers, beurre, céréales, fromage et certaines huiles. Elle est recommandée pour les nourrissons, les femmes enceintes et les personnes âgées ou personnes atteintes de certaines pathologies <sup>[16]</sup>.

## **4. Besoin en vitamine D**

Il est nécessaire d'assurer un statut important en vitamine D par une exposition au soleil ou un régime alimentaire riche en vitamine D (apport de 1000 UI quotidien), afin de garantir un bon fonctionnement de l'organisme <sup>[17]</sup>.

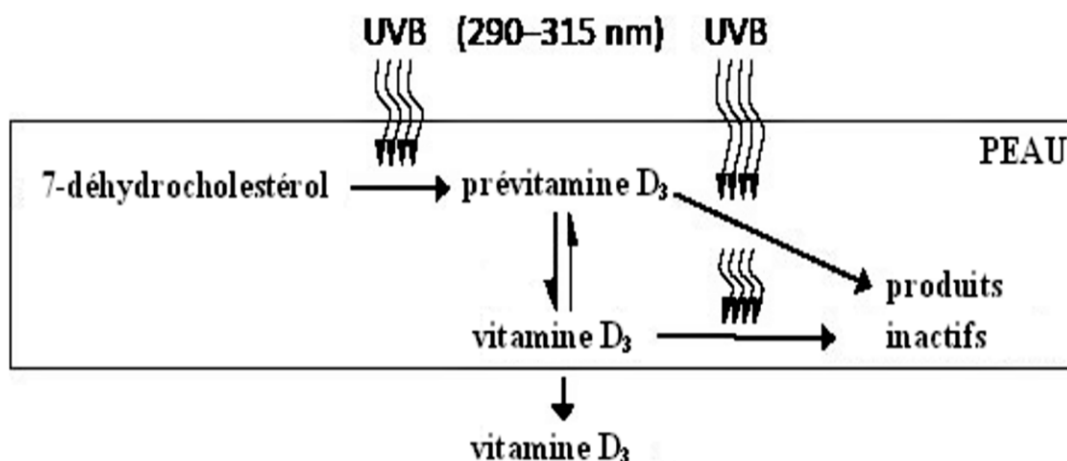
Les recommandations quotidiennes quant à la prise de la vitamine D, diffèrent selon les agences et les organismes nutritionnels et de santé de chaque pays <sup>[18]</sup> (**Annexe II**).

## **5. Physiologie de la vitamine D**

### **5.1 Synthèse de la vitamine D**

La Synthèse de la vitamine D se fait de deux manières :

- Synthèse exogène : à partir de la vitamine D<sub>2</sub> qui possède comme précurseur la provitamine D<sub>2</sub> (ou ergostérol). Un dérivé du cholestérol qui est transformé en ergocalciférol après avoir subi une isomérisation <sup>[19]</sup>.
- Synthèse endogène : à partir d'une série de réactions déclenchées au niveau cutané dans la partie profonde du derme et l'épiderme. Et cela à partir d'une faible quantité du 7-dihydrocholéstérol (ou provitamine D<sub>3</sub>). Ce dernier se transforme par un système de photolyse en pré-vitamine D<sub>3</sub> <sup>[20]</sup>. Celle-ci est instable et subira rapidement, à température corporelle (37°C), une isomérisation thermique non enzymatique pour produire de la vitamine D<sub>3</sub>. Ce processus est réversible et dure quelques heures (**Figure 2**). La D<sub>3</sub> sera soit libérée dans la circulation sanguine, soit retournée à son état de base. Dans le cas d'une exposition excessive au soleil, d'autres métabolites inactifs sont générés : suprastérols I, suprastérols II, 5,6-transvitamine D<sub>3</sub> et en lumistérol, tachystérol à partir de la prévitamine D<sub>3</sub> <sup>[21]</sup>.



**Figure 2 :** Origine endogène de la vitamine D <sup>[21]</sup>.

## 5.2 Absorption et transport

La vitamine D (D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>), est lentement absorbée de façon identique dans la partie distale de l'intestin grêle. Cette absorption a lieu après l'incorporation de la vitamine D dans les micelles mixtes avec des sels biliaires, d'acides gras libres et de monoglycérides <sup>[22]</sup>. A l'intérieur de la cellule intestinale, la vitamine D est incorporée aux chylomicrons et aux VLDL qui vont être métabolisés par les tissus (tissu graisseux et muscle squelettique) qui expriment la lipoprotéine lipase pour ensuite libérer la vitamine D. Celle-ci quitte le pôle basale de la cellule pour rejoindre la circulation sanguine via le système lymphatique afin d'être capté par le foie <sup>[23,24]</sup>.

En revanche, une fois la D<sub>3</sub> synthétisée au niveau cutané, passe directement dans le sang où elle se lie à une protéine de transport VDBP (*Vitamin D Binding Protein*), pour rejoindre le foie <sup>[25,26]</sup>. Une fine partie de la D<sub>3</sub>, stockée dans le tissu adipeux dans la circulation sanguine, est liée à l'albumine et aux lipoprotéines sériques pour atteindre le foie <sup>[27]</sup>.

## 5.3 Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D (D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>) produite dans l'organisme est biologiquement inactive. C'est sa forme hormonale qui est active. Pour cela elle doit subir deux hydroxylations consécutives. La première s'effectue au niveau hépatique, et la deuxième au niveau rénal afin d'être convertie en vitamine D pleinement active <sup>[28]</sup> (**Figure 3**).

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I

---

### ▪ Hydroxylation hépatique

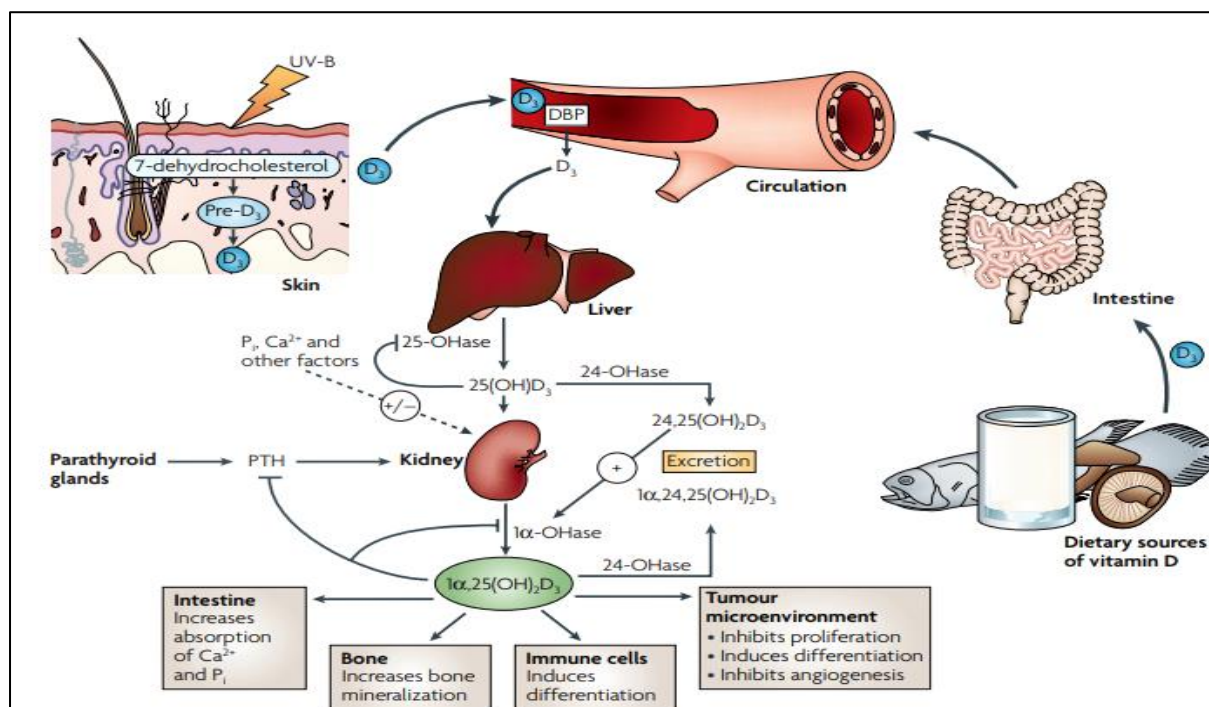
Lorsque la vitamine D atteint la circulation sanguine, elle gagne le foie où elle va subir sa première hydroxylation en position C25 via l'activité de la 25 hydroxylase (ensembles d'enzymes de la famille des cytochromes P450), aboutissant à la synthèse de la 25(OH)D appelé également (calcidiol ou calcifédiol) dont la demi-vie est relativement longue (3 à 4 semaines)<sup>[29]</sup>. La 25(OH)D ainsi formée est biologiquement peu active, elle représente la forme circulante majeure de la vitamine D et la forme de réserve ou de stockage<sup>[30]</sup>.

### ▪ Hydroxylation rénale

Une fois hydroxylé, le calcidiol repasse rapidement dans la circulation sanguine, ou il se lie à la VDBP afin d'être véhiculé jusqu'aux reins. Arrivé au niveau rénal et après filtration glomérulaire, le complexe 25(OH)D-VDBP est réabsorbée de manière active dans les cellules tubulaires proximales par endocytose, grâce à la présence d'une protéine transmembranaire « la mégaline » qui s'associe avec d'autres protéines membranaires « la cubiline , et la disabled » avant l'internalisation du complexe en question<sup>[31]</sup>.

Après endocytose, le complexe est dirigé vers les lysosomes où la VDBP va être dégradé par les enzymes lysosomiales en libérant la 25(OH)D dans le cytosol<sup>[32]</sup>, qui va être soit réexcrétée dans circulation sanguine sans avoir subi de transformation, soit elle se fixe à des transporteurs dans la cellule rénale (les IDBP) qui permettent son acheminement jusqu'aux mitochondries, où aura lieu sa seconde hydroxylation en position C1 par l'intermédiaire d'une enzyme cytochrome P450 à activité 1 $\alpha$ -hydroxylase (encodée par le gène CYP27B1)<sup>[33]</sup>. Aboutissant à un métabolite actif, la 1,25(OH)2D (calcitriol). Il est considéré comme la forme hormonale active de la vitamine D, dont sa demi-vie plasmatique est courte (environ 4 heures à 6 heures)<sup>[34]</sup>.

D'autres type de cellules et tissus extra-rénaux, expriment la 1- $\alpha$ -hydroxylase, le VDR et la 24-hydroxylase tels que : os, poumons, côlon, kératinocytes, muscle, macrophages, lymphocytes T et B, prostate, cerveau, cellules bêta du pancréas et de nombreuses cellules tumorales...<sup>[35]</sup>.



**Figure 3:** Métabolisme de la vitamine D <sup>[50]</sup>.

## 5.4 Régulation du métabolisme de la vitamine D

### ▪ Régulation de l'hydroxylation hépatique

La 25 hydroxylation hépatique est une étape de métabolisation peu régulée qui n'a pas de rétrocontrôle et dépend principalement de la disponibilité du substrat cholécalférol. C'est-à-dire plus la quantité de la vitamine D synthétisée au niveau cutané ou ingérée est importante plus la quantité de 25(OH)D produite est grande<sup>[36]</sup>. Dans le foie le CYP27A1 impliqué dans la synthèse de 25(OH)D est modulé à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires, dont l'expression est stimulé par HNF4α activé par des phosphorylations, PPARγ possédant des acides gras polyinsaturés comme ligands et par PPARα et SHP ayant une activité de répression<sup>[31]</sup>.

### ▪ Régulation de l'hydroxylation rénale

L'activité de la 1α-hydroxylase rénale responsable de la production de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D est très contrôlée et régulée principalement par le calcitriol, et par les facteurs régulant le métabolisme phosphocalcique <sup>[33]</sup> (**Figure 4**).

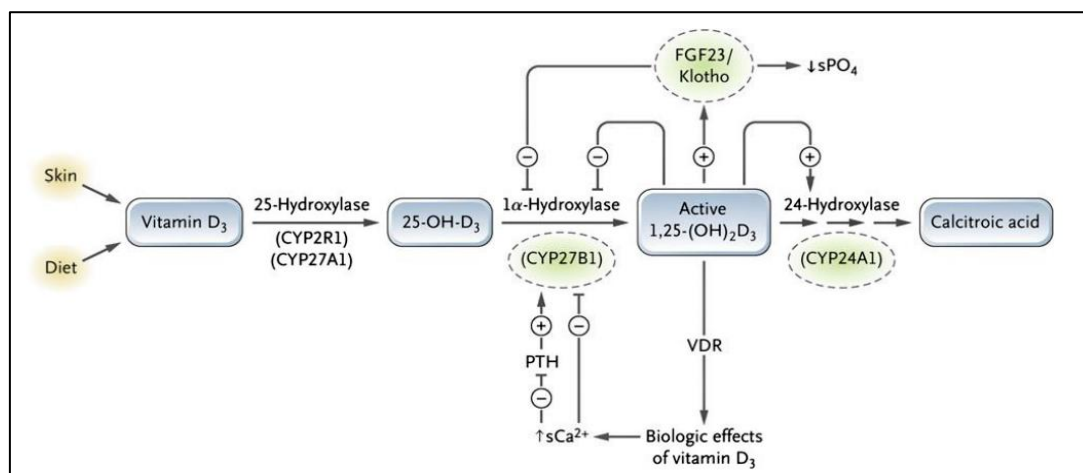
Ce contrôle permet de réguler avec précision les concentrations circulantes de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D à court et à long termes.

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I

---

- ❖ **L'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH):** Considéré comme le principal régulateur de la synthèse de calcitriol. Elle stimule l'expression de la  $1\alpha$ -hydroxylase en augmentant l'activité du promoteur de l'enzyme CYP27B1 via la phosphorylation du facteur de transcription CREB <sup>[37]</sup>. Sa synthèse par les glandes parathyroïdes est freinée par le calcitriol par *feed-back* négatif <sup>[38]</sup>.
- ❖ **Le Fibroblast growth factor (FGF-23) :** Est une hormone hyperphosphaturiante, secrétée par les ostéoblastes et les ostéocytes en réponse à des niveaux élevés de phosphate et de calcitriol. Il effectue un rétrocontrôle négatif sur la  $1\alpha$ -hydroxylase en diminuant la synthèse rénale du calcitriol et en stimulant l'action de la 24 hydroxylase au niveau rénal <sup>[39]</sup>. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse du FGF-23 <sup>[40]</sup>.
- ❖ **Le calcium ( $Ca^{2+}$ ) et le phosphore (P) :** La calcémie et la phosphatémie régulent également le métabolisme. Une hypocalcémie ou une hypophosphatémie active la production de vitamine D en stimulant la  $1\alpha$ -hydroxylase et inversement lors d'une situation d'hypercalcémie ou d'hyperphosphatémie <sup>[41]</sup>.
- ❖ **Le calcitriol :** la régulation du calcitriol produite se fait par l'intermédiaire de deux enzymes, la  $1\alpha$ -hydroxylase et la 24-hydroxylase. Un taux élevé de la  $1,25(OH)_2D$  inhibe la production et l'activité de la  $1\alpha$ -hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase, responsable de l'inactivation de la vitamine  $D_3$ , ce qui permet de réduire sa propre concentration, et donc limiter le risque de toxicité <sup>[42]</sup>.
- ❖ **De nombreux autres facteurs intervenants dans la régulation du métabolisme de la vitamine D :** Comme l'IGF-I, qui augmente la production du calcitriol en stimulant l'activité de la CYP27B1 rénale. La calcitonine, stimule l'expression de la  $1\alpha$ -hydroxylase et celle de PTH. Enfin l'insuline et les œstrogènes qui sont également capables d'agir de façon indirecte sur la production de  $1,25(OH)_2D_3$  <sup>[43]</sup>.

L'activité de la  $1\alpha$ -hydroxylase extra-rénale n'est pas régulée par la PTH, le calcium et le FGF-23 du fait de l'absence de leurs récepteurs. En effet elle dépend de la concentration en  $1,25(OH)_2D$  ainsi qu'à des facteurs locaux tels que les cytokines et les facteurs de croissance <sup>[44]</sup>.

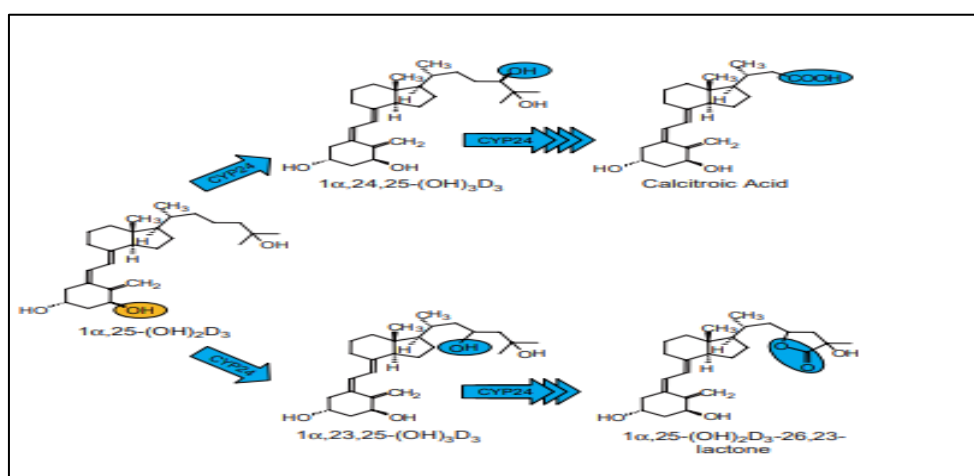


**Figure 4 :** Régulation du métabolisme de la vitamine D [31].

## 5.5 Catabolisme et élimination

La concentration de la forme active de la vitamine D circulante dépend de sa production et de son catabolisme (essentiellement dans le rein) [7].

Le catabolisme de la vitamine D3 se fait par une réaction d'oxydation sur le carbone C24. L'enzyme responsable de l'inactivation de la vitamine D, le CYP24A1 est une 24-hydroxylase mitochondriale, qui est exprimée dans tous les organes cibles de la vitamine D [45]. Elle transforme la 25 (OH)2D<sub>3</sub> en 24,25(OH)2D ou sécalciférol et la 1,25 (OH)2D en 1,25,24 (OH)3D ou calcitéroïl. Ces deux derniers sont ensuite transformés ultérieurement en acide calcitroïque inactif, qui sera éliminer via la bile par voie fécale [46]. Une autre voie peut aussi catalyser une hydroxylation en C23 et produire de la 1α,25 (OH)2 D<sub>3</sub>-26,23-lactone [33] (Figure 5).



**Figure5 :** Schéma des voies de dégradation de la vitamine D [13].

### 5.6 Régulation du catabolisme

Le catabolisme des métabolites de la vitamine D s'effectue essentiellement dans les reins et dépend principalement de la régulation de la 24-hydroxylase (CYP24A1) [47]. Cette dernière est régulée par plusieurs facteurs :

- ❖ **Récepteur de la vitamine D (VDR)** : Est considéré comme le principale facteur de transcription, impliqué dans le contrôle de l'expression du gène codant la 24-hydroxylase et inhibe l'expression de la 1- $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1) [47].
- ❖ **Pregnane X receptor (PXR)** : Est un autre récepteur nucléaire impliqué dans la régulation du catabolisme des médicaments et des xénobiotiques, stimule également l'expression du CYP24A1 [31].
- ❖ **Les facteurs régulant le métabolisme phosphocalcique** : Le FGF-23, la calcitonine, le calcitriol stimulent la 24-hydroxylase. Contrairement à la l'hypophosphatémie, L'hypercalcémie, et la PTH inhibe la 24-hydroxylase [7].

### 5.7 Stockage et répartition cellulaire

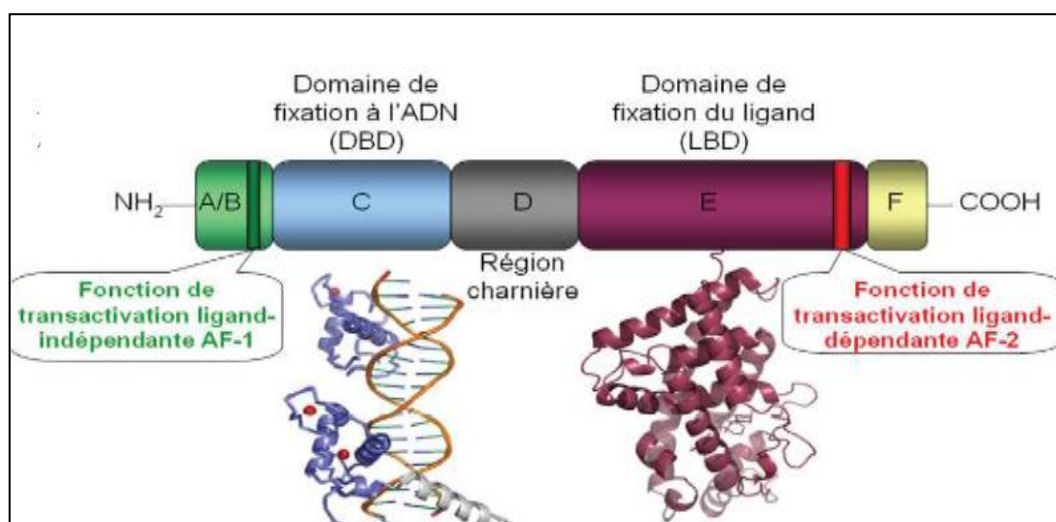
Le tissu adipeux et le muscle sont considérés comme les principaux sites de stockage de la vitamine D [48]. Cette dernière est stockée sous forme native (cholécalférol) [49]. La production de la vitamine D est donc mobilisable et elle est mise en réserve dans l'organisme afin de couvrir les besoins lorsque l'apport diminue ou en cas d'une carence issue de la synthèse cutanée (période hivernale) [48] (**Annexe IV**).

## 6. Récepteur de la vitamine D

### 6.1 Structure du VDR :

Les VDR (*Vitamin D receptor*) sont des récepteurs spécifiques à la vitamine D, appartenant à la famille des récepteurs stéroïdiens [51].

# RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I



**Figure 6 :** Structure du récepteur VDR <sup>[10]</sup>.

Une protéine liée à la chromatine composée de 427 acides aminés. Comportant deux domaines fonctionnels : DBD, un domaine NH<sub>2</sub>-terminal hautement conservé, permet la translocation des récepteurs dans le noyau, la liaison et la reconnaissance entre les VDR et les éléments régulateurs de l'ADN. Le deuxième domaine LBD, une région variable COOH-terminal, responsable de l'affinité ligand-récepteur et de la liaison au RXR. Le DBD et le LBD sont reliés par une région charnière qui offre flexibilité pour la stabilité de la molécule <sup>[51,52]</sup>.

## 6.2 Localisation du VDR

Le VDR est répandu à plusieurs niveaux, y compris les tissus et les cellules. Presque toutes les cellules sont des cibles pour le calcitriol, expliquant l'implication de la vitamine D dans le métabolisme osseux et extra-osseux <sup>[52]</sup>.

**Tableau II :** Distribution tissulaire et cellulaire du VDR <sup>[53]</sup>

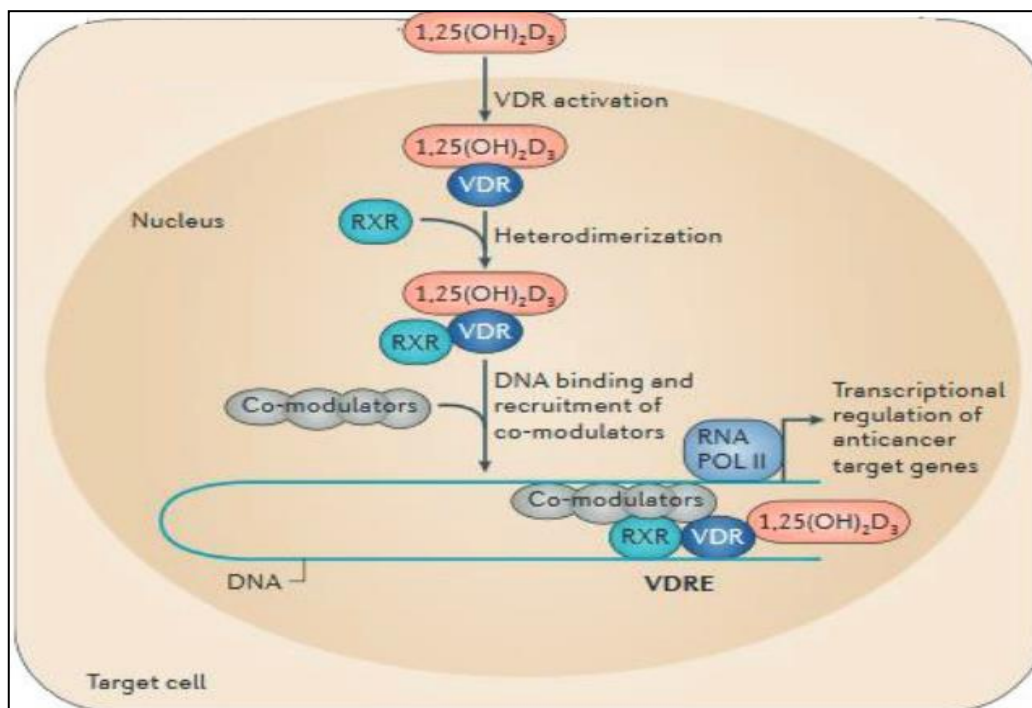
Système	Tissus
Gastro- intestinal	Estomac, intestins, colon
Rénal	Rein, uretère
Cardiovasculaire	Muscle cardiaque
Endocrine	Parathyroïde, thyroïde, surrénale, glande pituitaire
Cutané	Peau, sein, follicule pileux
Reproducteur	Testicule, ovaire, placenta, utérus, endomètre
Immunitaire	Thymus, moelle osseuse, LB, LT
Musculo-squelettique	Ostéoclaste, ostéoblaste, chondrocyte
Respiratoire	Alvéole pulmonaire



## 6.3 Fonction du VDR

La fixation du calcitriol sur son récepteur régule la plupart de ses fonctions biologique en interagissant avec le RXR, formant un complexe hétérodimère au niveau du noyau <sup>[54]</sup> (**Figure 7**).

- En présence du ligand : le complexe VDR/RXR via l'activation des sites éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) <sup>[8]</sup>, modulé par des coactivateurs transcriptionnels, régule l'homéostasie osseuse et calcique, l'inflammation, le système immunitaire, la progression du cycle cellulaire et l'apoptose <sup>[54]</sup>.
- En absence du ligand : le complexe VDR/RXR est dans son état silencieux, maintenu par un ou plusieurs co-répresseurs tels que SMRT, NCoR qui déacétylent les histones. Ce qui maintien la chromatine dans un état compacté et la rend inaccessible à la machinerie transcriptionnelle <sup>[52]</sup>.



**Figure 7** : Mécanisme à l'origine de l'action du VDR <sup>[55]</sup>.

Il a été révélé qu'un polymorphisme du VDR est associé à plusieurs pathologies : cancers ovariens et pulmonaires, maladies auto-immunes (notamment le lupus), infections (tuberculose) ou encore les syndromes métaboliques (diabète, obésité) et les complications cardio-vasculaires <sup>[54]</sup>.

## 7. Mécanisme d'action cellulaire de la vitamine D

Le métabolite actif de la vitamine D exerce deux mécanismes d'actions <sup>[56]</sup> :

- Une voie lente dite nucléaire ou génomique liée à la translocation du récepteur vers le noyau pour déclencher des réponses transcriptionnelles par le biais du VDR.
- Une voie rapide dite extra-nucléaire ou non génomique liée aux interactions de la fraction cytosolique du récepteur avec d'autres molécules intra-cellulaires via un récepteur membranaire.

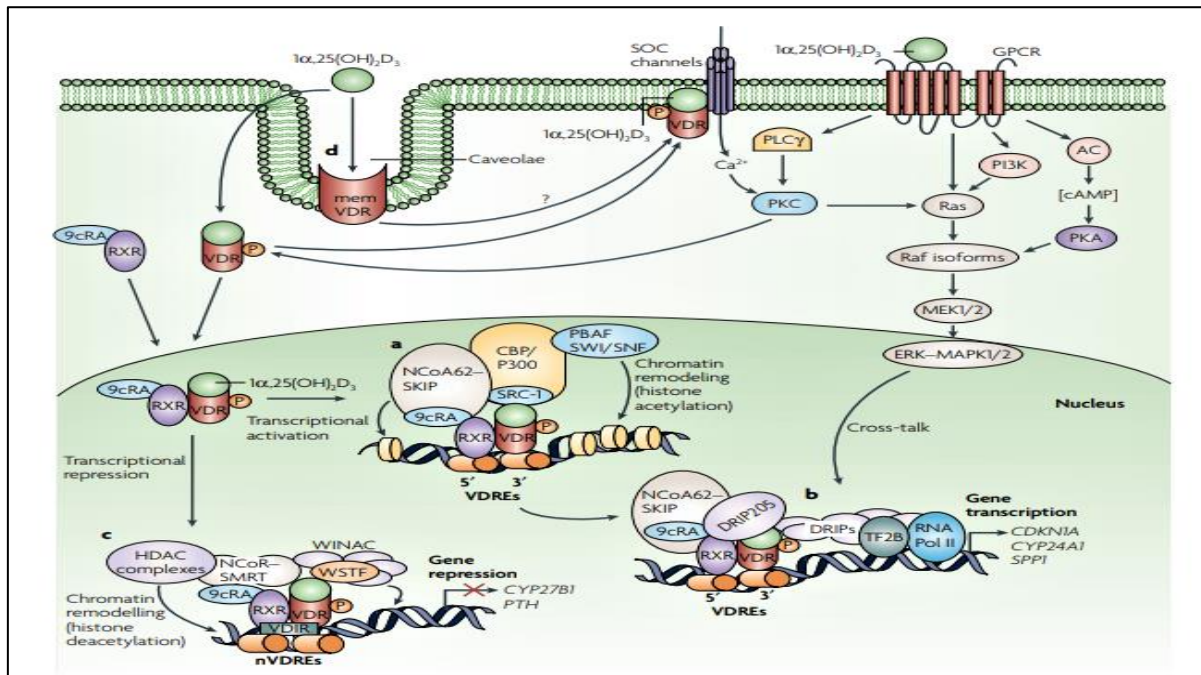
### 7.1 Action génomique

C'est la voie la mieux connue et la plus répondue. Le 1,25(OH)<sub>2</sub>D se lie au VDR pour exprimer ou réprimer la transcription de certains gènes cibles <sup>[57]</sup>. Ce récepteur présente une affinité 100 fois supérieure pour le calcitriol que pour le calcidiol <sup>[58]</sup>.

Par mécanisme actif, le complexe VDR /1,25(OH)<sub>2</sub>D va être transloqué vers le noyau cellulaire pour ensuite s'associer au récepteur X de l'acide rétinoïque (RXR), dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-Cis (9CRA) formant l'hétérodimère RXR-VDR <sup>[59]</sup>. Le complexe ainsi formé 1,25(OH)<sub>2</sub>D/RXR-VDR se lie à l'ADN au niveau des VDRE dans les régions promotrices des gènes et recrute des co-activateurs et des co-répresseurs pour réguler l'expression de l'ARNm des gènes cibles, ainsi qu'une variété de leur fonction y compris le métabolisme phosphocalcique, l'inflammation, l'apoptose, l'angiogenèse ou encore la prolifération et la différenciation cellulaires <sup>[56]</sup> (**Figure 8**).

### 7.2 Action non génomique

Le calcitriol est capable d'induire des effets très rapides dans de nombreux type de cellule en se fixant et s'activant par un récepteur membranaire la Pdia 3 (connue sous les noms ERp57, GRP58, 1,25(OH)<sub>2</sub>D-MARRS) situé dans les cavéoles <sup>[60]</sup>. Le complexe calcitriol/Pdia3 active de nombreuses voies de signalisation : les protéines kinases C (PKC) ainsi que l'ouverture des canaux calcique et la libération intracellulaire du Ca<sup>2+</sup>, les phospholipases A2 et C (PLA2, PLC), l'adénylate cyclase (AC), les MAP kinases (MAPK) et les RAF kinases (RAFK) <sup>[59]</sup> (**Figure 8**).



**Figure 8 :** Régulation transcriptionnelle de l'expression de gènes et les voies de signalisation de calcitriol <sup>[61]</sup>.

Les effets génomiques médiés par le VDR : régulation de l'expression des gènes en activant la transcription (a et b) ou en la réprimant (c). L'action non génomique (d) : liaison du calcitriol au VDRM ou VDR cytosolique, déclenchant une série de voies de signalisations <sup>[61]</sup>.

## 8. Rôle physiologique de la vitamine D

La vitamine D est une hormone pléiotrope <sup>[10]</sup>, exerçant un effet classique essentiellement réalisée par la voie endocrine en agissant directement sur les tissus cibles et un effet non classique par voie autocrine et paracrine sur les organes exprimant le VDR <sup>[62]</sup>.

### ➤ Effet classique

Etant une hormone hypercalcémiante et hyperphosphorémiante, le calcitriol agit au niveau de quatre principaux organes : intestin, reins, parathyroïdes et os afin de maintenir l'homéostasie phosphocalcique par le biais du complexe VDR/RXR et les hormones du métabolisme phosphocalcique la PTH et FGF-23 <sup>[63]</sup>.

- **Stimulation de l'absorption intestinale :** Quand le taux sérique de la vitamine D est supérieur à 32 ng/mL (soit 80 nmol/L), l'absorption phosphocalcique atteint son maximum. Cette absorption se fait par deux modes d'action <sup>[64]</sup>:

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I

---

- Transport intracellulaire actif : contre un gradient de concentration et un gradient électrochimique au niveau de l'enterocyte, le calcitriol stimule la transcription des gènes impliqués dans l'expression de:
  - TRPV6 le canal calcique responsable de l'entrée du calcium.
  - La calbindine 9K, protéine de transport qui fixe le calcium au niveau du cytosol.

Le transport du calcium de la membrane plasmique vers le plasma nécessite deux transporteurs : la PMCA1b qui est une pompe à calcium ATP dépendante et le NCX1 qui est un échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  de type 1<sup>[64, 65]</sup>.

- Transport paracellulaire passif : Dépend de la concentration du calcium qui est régulé par le calcitriol qui augmente sa perméabilité ionisée via la synthèse et l'expression de claudines une protéine qui participe à la formation des canaux calciques paracellulaires<sup>[66]</sup>.
- l'absorption intestinale du phosphate : Se fait par deux processus distincts. Un transport passif non saturable paracellulaire quand le taux du calcium et phosphate est dans les normes, et un transport actif transcellulaire dans certaines pathologies. Le calcitriol influence sur l'expression d'un co-transporteur sodium/phosphate NPT2b contribue à l'absorption totale du phosphate<sup>[66]</sup>.
  - **Réabsorption rénale du calcium et du phosphate:** Au niveau du tube contourné distale (TCD) le calcitriol participe à sa régulation en inhibant la  $1\alpha$ -hydroxylase et en stimulant la 24-hydroxylase, et à la réabsorption du calcium et phosphate<sup>[67]</sup>.

Le calcitriol participe d'une part à la réabsorption du calcium et phosphate en stimulant l'expression du TRPV5, de la CaBP28K et de la PMCA1b pour l'entrée et le transport du calcium de la membrane apicale vers le cytosol, et les co-transporteurs sodium/phosphates NPT2a et NPT2c pour le transport du phosphate. D'autre part le calcitriol inhibe la synthèse et la sécrétion de la PTH et stimule le FGF23 pour son effet hypophosphatémiant<sup>[68]</sup>.

- **Régulation du métabolisme osseux :** Le complexe vitamine D/VDR/RXR active le système RANK/RANKL par les ostéoblastes afin d'assurer la régulation de la prolifération, la différenciation et la maturation des ostéoclastes, la réabsorption osseuse et la libération du calcium et phosphate ce qui favorisera la fixation des minéraux sur la trame osseuse et cartilagineuse<sup>[28]</sup>.

### ➤ Effet non classique

#### I. Rôle immunomodulateur

La vitamine D est un puissant immunomodulateur qui intervient contre plusieurs agents pathogènes en activant les cellules du système immunitaire exprimant le VDR<sup>[41]</sup> (Figure 9).

#### ➤ Action stimulatrice sur l'immunité innée

L'infection par des agents pathogènes induit la surexpression du récepteur TLR, VDR et 1- $\alpha$ -hydroxylase par les monocytes et les macrophages. La stimulation du TLR par le LPS de l'agent infectieux mène à la conversion de la vitamine D en calcitriol<sup>[69]</sup>. Sa fixation à son récepteur induit la surexpression des gènes codant pour des agents antibactériens  $\alpha$  et  $\beta$ 2-défensine et cathelicidines<sup>[51]</sup>, ce qui stimule les activités de la protéine 5 liée à l'autophagie (ATG5), de BECLIN1, et la maturation des autophagosomes. Le 1,25(OH)2D induit l'expression du domaine 2 d'oligomérisation de liaison aux nucléotides (NOD2), une protéine intracellulaire reconnaissant les pathogènes. NOD2 se lie au muramyl dipeptide (peptidoglycane courant chez les bactéries gram-négatives), pour favoriser la transcription du gène DEFB4 codant pour des peptides antimicrobiens via NF- $\kappa$ B<sup>[70]</sup>.

La vitamine D stimule la différenciation des monocytes en macrophages et augmente leur adhérence, cytotoxicité et phagocytose et elle diminue la production des cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ ) et par une régulation positive de la glutathion réductase (GR) et de la glutamate-cystéine ligase (GCL), entraîne une formation réduite de radicaux oxygénés<sup>[71]</sup>.

Le 25(OH)2D est un immunorégulateur des NK (cellules tueuses naturelles), il induit leur prolifération et une diminution de leur production cytokinique de l'IFN- $\gamma$  et du CD107 $\alpha$  ainsi que les granzymes A et B<sup>[72]</sup>. La réponse lymphocytaire peut être freinée indirectement par la combinaison du vit D et dexaméthasone (glucocorticoïde de synthèse), par induction de l'expression de l'ARNm de l'IL-10 dans les NK<sup>[73]</sup>.

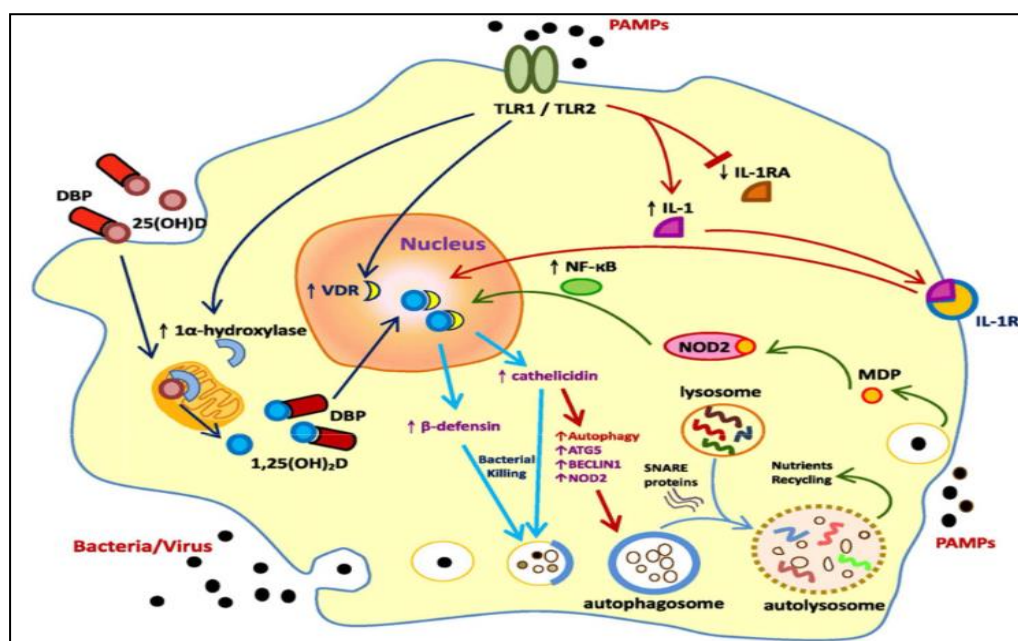


Figure 9 : L'implication de la vitamine D dans l'immunité innée [73].

### II. Action suppressive sur l'immunité adaptative

La production locale de 1,25(OH)<sub>2</sub>D entraîne un changement spectaculaire du statut immunitaire, de l'état pro-inflammatoire à l'état tolérogène. Ce qui participe à l'inhibition de l'immunité acquise par le blocage de ses deux principaux acteurs [67, 74]:

#### - Cellule dendritique

La 25(OH)<sub>2</sub>D diminue la différenciation et la maturation des cellules dendritiques, en les orientant vers un phénotype moins mature et plus tolérogène avec des changements dans la morphologie. Elle inhibe leurs fonctions en bloquant l'expression du CMH de classe II et les molécules de co-stimulation CD40, CD80, CD86. Le calcitriol inhibe l'expression du TLR et son activation par le LPS en entraînant la diminution de leurs capacité à présenter l'antigène aux lymphocytes T ce qui conduit à une anergie des LT effectrices [71]. Il régule à la hausse l'expression de la molécule inhibitrice PD-L1 par les CD, contribuant à une différenciation des LT régulatrices exprimant forkhead box protein 3 (Foxp3), IL-10, CTLA-4, CD25 [75,71].

#### - Lymphocyte T

La vitamine D incite les cellules dendritiques à activer les lymphocytes T régulatrices CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>, afin de sécréter des cytokines suppressives TGFβ ou IL10, IL4. Elle défavorise la différenciation des lymphocytes T helper (Th1 et Th17) par stimulation de l'expression du marqueur Foxp3 des Treg, qui supprime l'expression du récepteur nucléaire RORγt dans les cellules naïves T CD4<sup>+</sup>, et par conséquent, empêche la différenciation Th17, conduisant ainsi : à la diminution de la production

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I

des cytokines proinflammatoires IL2, IL6 et IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ . La vitamine D favorise une réponse cytokinique de Th2 par l'expression de l'IL-4 et de STAT-6, ce qui augmente l'expression de GATA-3. Donc le calcitriol crée un déséquilibre lymphocytaire par la dominance de Th2 [74,75].

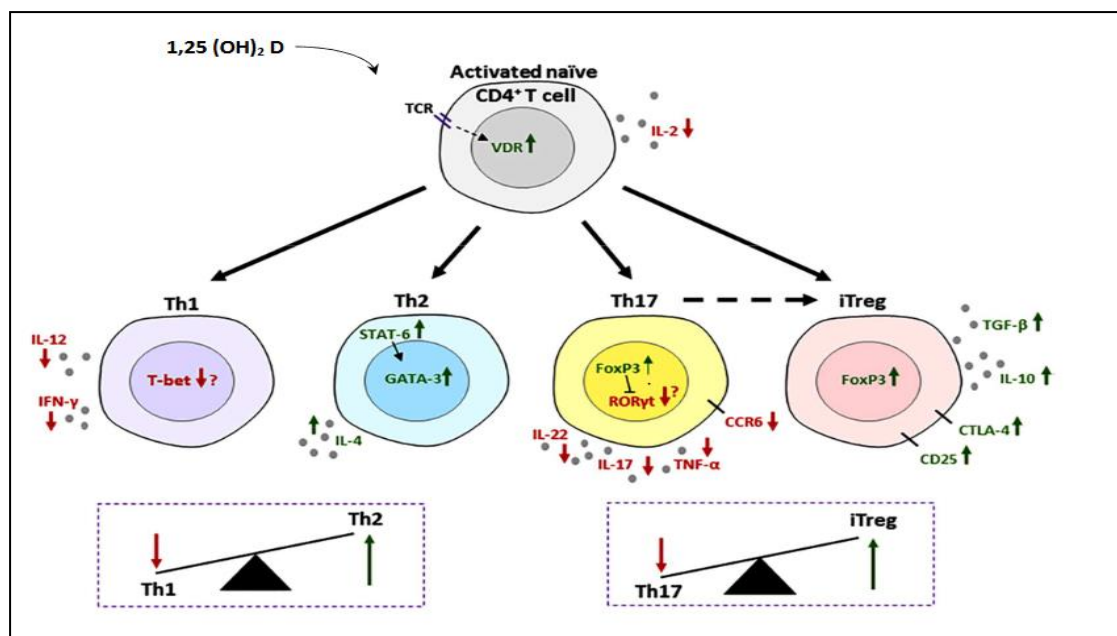


Figure 10 : Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les lymphocytes T [76].

### - Lymphocyte B

Le calcitriol joue également un rôle sur les LB, en freinant la réponse humorale par inhibition de la différenciation des plasmocytes et la prolifération des LB par modulation de CD40 de NF- $\kappa$ B, et diminution de leurs productions des anticorps, elle empêche de même la génération de LB mémoire [71]. En outre le rôle direct de 1,25(OH)<sub>2</sub>D est la réduction de l'activation des lymphocytes T par les lymphocytes B en régulant négativement l'expression de CD86 et positivement celle de CD74.

Le rôle de la vitamine D dans le contexte du système immunitaire par l'inhibition des deux réponses immunitaires semble bénéfique dans certaines pathologies auto-immunes comme la sclérose en plaques (SEP), le diabète de type 1 (DT1), la polyarthrite rhumatoïde ou encore le lupus [77].

### III. Rôle anti-tumorale

La mise en exergue des rôles non classique de la vitamine D, ont montré son effet anticancéreux impliqué dans la régulation de la croissance et la différenciation d'une grande partie des cellules normales et malignes et dans le contrôle des gènes impliqués dans l'apoptose et l'angiogenèse [78].

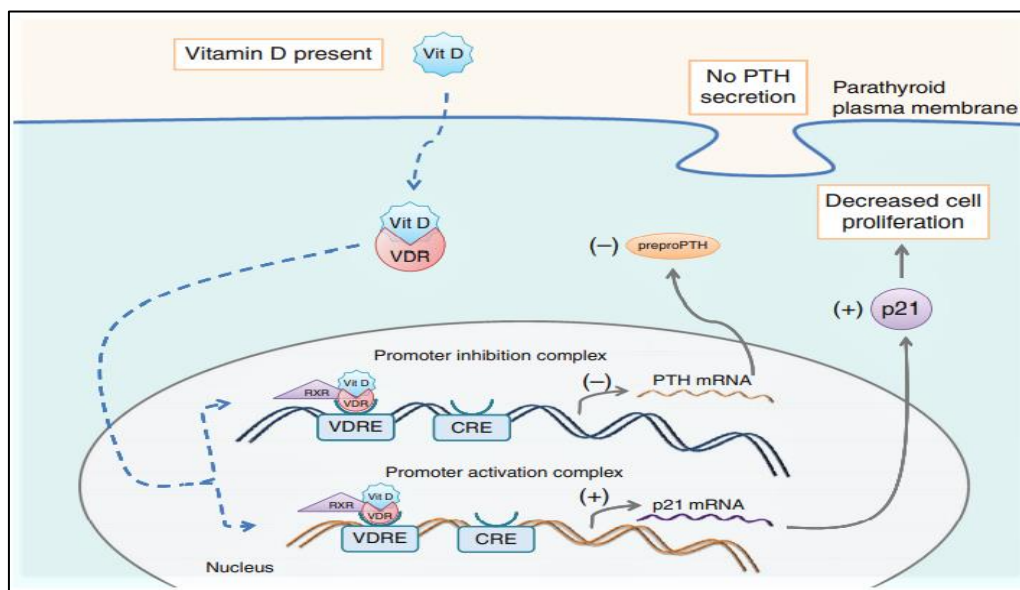
## 9. Lien entre la vitamine D et la parathormone (PTH)

La vitamine D et la parathormone sont considérées comme les principaux régulateurs du métabolisme minéral. Elles jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique ainsi que dans le développement et le contrôle de la santé osseuse [79]. La PTH stimule l'expression de la 1- $\alpha$ -hydroxylase et permet donc la formation de la vitamine D active [80].

### ➤ Effet de la vitamine D sur la sécrétion de la PTH

Le calcitriol pénètre dans la cellule parathyroïdienne par diffusion passive sous forme libre ou par endocytose de la VDBP. Une fois dans la cellule, le complexe 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/VDR/RXR se lie au VDRE au sein du promoteur PTH. Afin d'inhiber la transcription du gène PTH, entraînant une production moindre de pré-pro-PTH. Ce complexe se lie également au VDRE au sein du promoteur de p21 et active la transcription du gène p21 afin d'inhiber la prolifération des cellules parathyroïdiennes [35].

Le calcitriol augmente l'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR), qui est localisé à la surface des cellules principales des glandes parathyroïdes, cela permet aux cellules d'être sensibles aux variations de calcémie ionisée [80]. Une diminution de celle-ci est très rapidement suivie d'une augmentation de la sécrétion de PTH qui en agissant sur ses organes cibles (os, rein), permet le retour de la calcémie à sa valeur normale [81].



**Figure 11 :** Effet de la vitamine D sur la sécrétion de la PTH [82].



## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I

### - Au niveau osseux :

La PTH, avec le calcitriol est la principale hormone activant la résorption osseuse en agissant par deux actions normale <sup>[79]</sup> :

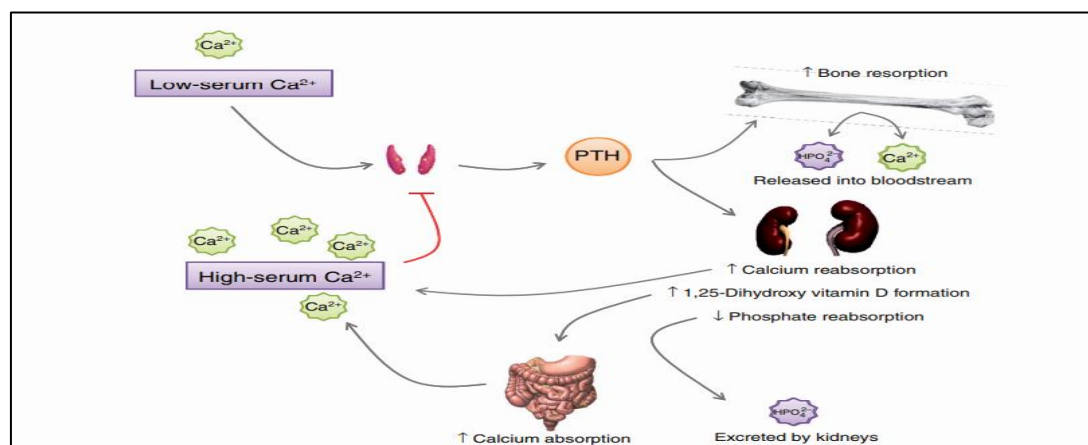
- Une action directe, par la mobilisation rapide du calcium osseux vers le fluide extracellulaire puis vers la circulation sanguine en augmentant l'activité ostéolytique des ostéoclastes, ce qui va aboutir à une élévation de la calcémie et de la phosphatémie normale <sup>[82]</sup>.
- Une action indirecte, par la stimulation de la différenciation et de la fusion des précurseurs ostéoclastiques, en modulant la sécrétion de RANKL par les ostéoblastes et en diminuant la production d'ostéoprotégérine (OPG) <sup>[81]</sup>.

### - Au niveau rénal :

Dans le rein, la PTH augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium, entraînant une hypocalciurie et hypercalcémie, et inhibe la réabsorption tubulaire proximale du phosphate en inhibant les co-transporteurs sodium-phosphate (internalisation de NPT2a). Dans les tubules proximaux, elle augmente l'activité enzymatique de la 1- $\alpha$ -hydroxylase, qui permet la transformation de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D normale <sup>[83]</sup>.

### - Au niveau intestinal :

La PTH n'affecte pas directement la réabsorption calcique gastro-intestinale. Elle stimule la synthèse de la forme active de la vitamine D 1,25(OH)<sub>2</sub>D qui augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphate <sup>[83]</sup>.



**Figure 12** : lien entre la vitamine D et la PTH dans le métabolisme phosphocalcique <sup>[80]</sup>.

# RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE I

## 10. Variation du taux de la vitamine D

L'hypovitaminose ou l'hypervitaminose D sont définis selon des valeurs limites sur le taux de la 25(OH)D qui sont comme suit <sup>[84]</sup>:

- 25(OH) vitamine D 30ng/ml = valeur optimale
- 25(OH) vitamine D entre 20 et 30ng/ml = insuffisance
- 25(OH) vitamine D inférieur à 20ng/ml = déficit
- 25(OH) vitamine D inférieur à 10ng/ml = déficit sévère

### 10.1 Hypovitaminose D

L'insuffisance en vitamine D est devenue un enjeu médical important, malgré cela l'hypovitaminose reste sous-diagnostiquée à l'échelle mondiale. Des études ont montré que 40 à 100% des sujets âgés et 30 à 50% des enfants et adultes ont un taux de vitamine D inférieur à 20 ng/ ml <sup>[85]</sup>.

#### ➤ Cause de l'hypovitaminose D

Différents facteurs peuvent influencer sur le taux du 25(OH)D et favorisent son déficit, parmi eux <sup>[85]</sup>:

**Tableau III** : Facteurs influençant sur le taux de 25 (OH) vitamine D <sup>[86]</sup>.

Facteurs extérieurs	Facteurs intérieurs
<ul style="list-style-type: none"><li>-faible exposition solaire et utilisation de crème solaire.</li><li>- forte pigmentation de la peau.</li><li>-latitude, saison, moment de la journée</li><li>-apport alimentaire insuffisant</li><li>-pollution atmosphérique accrue</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminution de l'hydroxylation :</li><li>-Insuffisance hépatique / rénale</li><li>• Augmentation du catabolisme</li><li>-Métabolisme accéléré par des médicaments</li><li>• Diminution de la biodisponibilité</li><li>-Age / Obésité</li><li>- Diminution de l'absorption des graisses (maladie de Crohn, maladie cœliaque)</li><li>• Perte rénale (syndrome néphrotique)</li><li>• polymorphismes de gènes</li></ul>

### ➤ Conséquences de l'hypovitaminose D

Un statut sous-optimal en vitamine D est associé d'une manière dépendante ou indépendante à la survenue ou à l'évolution de certaines affections comme le rachitisme, l'ostéoporose, les fractures et autre plusieurs pathologies comme les infections respiratoires, les maladies auto-immunes, les maladies coronariennes, les maladies neurologiques, la dépression, l'obésité, le diabète et même différents types de cancer <sup>[87]</sup>.

### 10.2 Hypervitaminose

#### ➤ Définition et cause de l'hypervitaminose

L'hypervitaminose est la conséquence d'une prise excessive de vitamine D native (cholécalférol ou ergostérol) prise comme additif alimentaire ou médicament, ou de 25OHD, ou plus rarement de 1,25(OH)2D, ou de ces analogues<sup>[88]</sup>. L'absorption illimitée de ses derniers, et la dérégulation de la 25 hydroxylation hépatique résulte de très fortes concentrations en 25(OH)D <sup>[89]</sup>, Cela provoque une intoxication pour l'organisme et accroitra le risque d'effets indésirable sur la santé. Cette toxicité est exercée lorsque la concentration sérique en 25 (OH) D varient entre 250 et 2250 nmol/L et qui est extrêmement rare <sup>[82]</sup>.

#### ➤ Conséquences cliniques de l'hypervitaminose

Un surdosage de la vitamine D peut entraîner plusieurs conséquences cliniques. Les plus fréquemment rencontrés sont ceux relatives à l'hypercalcémie marquée par des signes spécifiques (signes neuropsychiques, digestifs, neuropsychiatriques, troubles cardiovasculaires et rénaux), à l'hyperphosphatémie et à une hypercalciurie (qui précède souvent l'hypercalcémie mais qui n'est pas toujours évaluée), avec un risque de lithiase urinaire et de néphrocalcinose <sup>[88]</sup>.

### II. Cancer

#### 1. Généralité sur les cancers

Le cancer est une prolifération, désordonnée et illimitée dans le temps et l'espace de cellules transformées, formant des tumeurs malignes ou bénignes <sup>[90]</sup>. Les cellules cancéreuses ont des propriétés spécifiques, se résumant en : division illimitée « immortalisation », prolifération sans régulation, perte d'inhibition de contact, modification de leurs métabolismes, stimulation de l'angiogenèse, invasion des tissus sains et formation des métastases <sup>[91]</sup>.

#### 2. Carcinogenèse

La carcinogenèse est un processus de formation du cancer dû à l'accumulation d'altérations génétiques majoritairement liés à des mécanismes cellulaires fondamentaux, tels que le cycle cellulaire, la réplication, la réparation de l'ADN et des modifications épigénétiques transmises de cellules mères à cellules filles. Elle se déroule en trois principales étapes <sup>[92]</sup>:

Initiation : C'est un processus irréversible et rapide résultant des mutations d'ADN <sup>[92]</sup>, et des anomalies du fonctionnement cellulaire par activation d'un oncogène, ou répression d'un gène suppresseur de tumeur <sup>[93]</sup>.

Promotion : Augmentation de la perte d'homéostasie et perte de fonction des points de contrôle du cycle cellulaire permettant à la cellule cancéreuse de proliférer de façon incontrôlée <sup>[93]</sup>.

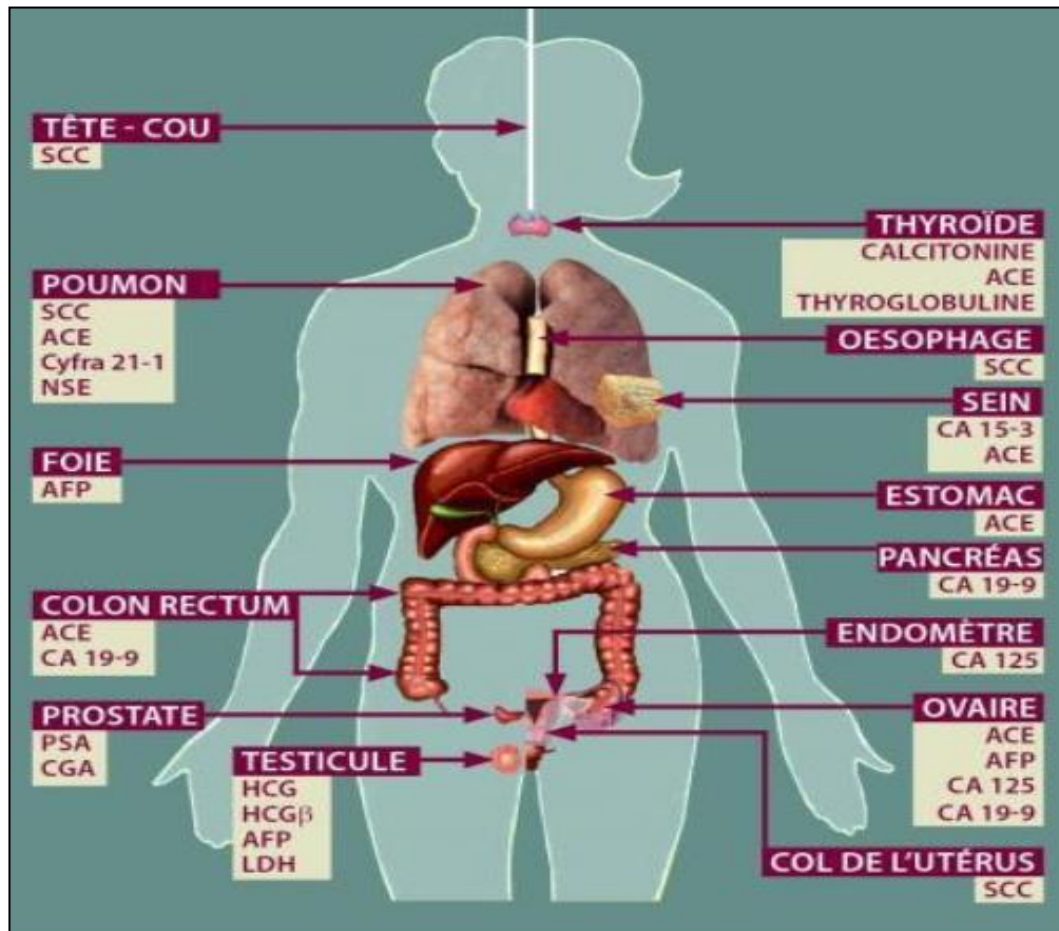
Progression : L'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité, de la capacité métastatique et de la résistance aux antimétabolites <sup>[92]</sup>.

#### 3. Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux (MT) sont des substances glycoprotéiques de haut poids moléculaires produites et libérées par les cellules tumorales dans les fluides organiques <sup>[94]</sup>. Ce sont des molécules qui indiquent des processus biologiques normaux <sup>[95]</sup>, et peuvent être détectés et analysés biochimiquement pour déterminer si l'état est précancéreux ou cancéreux <sup>[96]</sup>. Ils permettent de supposer le type et la localisation du cancer primitif et peuvent être utilisés pour d'autres paramètres : dépistage, diagnostic, pronostic de la maladie, évaluation du traitement et suivi post-traitement <sup>[97]</sup>.

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE II

Ils varient selon l'origine (spécifique ou commun à certains cancers), la structure biochimique, le profil et le site d'activité <sup>[98]</sup>. Les plus couramment utilisés en oncologie : antigènes tumoraux fœtaux (AFP, ACE) et antigènes tumoraux (CA-125, CA19-9, CA15-3, PSA) <sup>[99]</sup> (Annexe III).



**Figure 13:** Les marqueurs tumoraux et leurs sites de production <sup>[99]</sup>.

### III. Vitamine D et cancer

#### 1. Mécanisme de l'activité anti-cancéreuse de la vitamine D

La vitamine D agit comme un agent anticancéreux en contrôlant plusieurs processus impliqués dans la croissance et la progression du cancer. L'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses, l'induction de l'apoptose et l'autophagie, l'angiogenèse, le métastase et l'inflammation sont les principaux mécanismes moléculaires étudiés sur différents modèles tumoraux (tumeurs du sein, de la prostate, du colon <sup>[100]</sup>.

##### ➤ Effets antiprolifératifs

La fixation du 25(OH)2D au VDR diminue l'expression des cyclines et des kinases dépendante de cycline et augmente l'expression des inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline (CDK) tels que P21 et P27 qui inhibe la prolifération de cellule cancéreuse par un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 entraînant une diminution du nombre de cellule en phase S, et leur accumulation en phase G0-G1, par la formation d'un complexe rétinoblastome (Rb)-E2F <sup>[101]</sup>.

En outre, le complexe 25(OH)2D régule à la hausse ou à la baisse la production et l'action de certains proto-oncogènes, qui sont responsable des effets antiprolifératifs de la 1,25 (OH)2D3 et de ses analogues, tels que : c-myc (qui se comporte comme un oncogène lorsqu'il est stimulé) et c-fos (une protéine dont le but est d'induire la transcription des gènes) <sup>[102]</sup>.

En plus, ce complexe peut influencer à la hausse le taux de croissance des cellules en interférant avec l'action des facteurs de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), qui stimulent la prolifération cellulaire et à la baisse le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) <sup>[101]</sup>.

### ➤ Effets sur l'apoptose et l'autophagie

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D peut induire l'apoptose soit directement, en stimulant les facteurs pro-apoptotique Bax et Bad et en inhibant les facteurs anti-apoptotique Bcl2 et BCL XL. Cela conduit ensuite à la libération du cytochrome C des mitochondries et à l'activation des Caspases (les caspases 3 et 9) <sup>[104]</sup>. Egalement via les récepteurs de la mort (Fas), et les voies de la protéine kinase activée par le stress (JNK et p38)<sup>[101]</sup>, ou indirectement en interférant avec des voies de signalisation telles que le TNF $\alpha$ , Wnt/ $\beta$ -caténine et l'EGF <sup>[104]</sup>.(Figure X)

### ❖ Voie de signalisation de Wnt/ $\beta$ -caténine

L'activation du complexe 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR, induit l'expression de la E-cadhérine (responsable de l'adhésion intercellulaire dans les épithéliums)qui limite la croissance cellulaire en favorisant la translocation de la  $\beta$ -caténine du noyau vers la membrane plasmique, cette dernière entre en compétition avec le facteur de transcription de lymphocytes T4 (TCF4) pour la liaison de  $\beta$ -caténine<sup>[61]</sup>. En diminuant la formation des complexes TCF4- $\beta$ -caténine en faveur d'une interaction accrue entre le VDR et la  $\beta$ -caténine ou en augmentant l'expression de l'agoniste de Wnt, Dickkopf (DKK-1), la voie de Wnt/ $\beta$ -caténine sera inhibée. En conséquence, diminution de la transcription du TCF-cible et de c-myc un régulateur clé de la progression du cycle cellulaire) <sup>[104]</sup>.

### ❖ Voie de signalisation des MAPK

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe la signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes MAPK, régulée par le signal extracellulaire (ERK) 1 et 2 en inhibant le facteur de croissance épidermique (EGFR) et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF1), qui ciblent tous les deux Ras <sup>[102]</sup>.

L'autophagie est un processus utilisé pour provoquer la mort des cellules cancéreuses et bloque la croissance tumorale. La mort cellulaire autophagique induite par la vitamine D peut être due à la régulation positive du gène lié à l'autophagie beclin1, ainsi qu'à l'inhibition du gène anti-autophagie de la cible mécaniste du complexe de mTOR<sup>[100]</sup>. Ee plus, les inhibiteurs de CDK ne peuvent pas être impliqués dans la mort cellulaire autophagique médiée par la vitamine D, qui peut être renforcée par la perte de P19 ou atténuée par la perte de P21 <sup>[106]</sup>.

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE III

---

### ➤ Effets sur l'inflammation

L'inflammation est l'un des principaux facteurs qui déclenchent la formation de tumeurs<sup>[104]</sup>. la vitamine D exerce des effets anti-inflammatoires via l'inhibition de la signalisation des MAPK P38 qui sont responsable de la production de cytokines pro-inflammatoire IL-6 dans les cellules cancéreuses en induisant l'expression de la MAPK phosphatase 5 (MKP-5)<sup>[107]</sup>. L'inhibition de la signalisation du facteur nucléaire Kappa B (NF-kB) en augmentant l'expression de l'IκB dans les cellules mononucléaires sanguines périphériques et dans les macrophages, ou en déphosphorylant l'AKT et sa cible I Kappa B α (IκBα) dans les macrophages en ajustant le membre 4 de la famille des thioestérase, protéine modulatrice de l'AKT conduisant à l'inhibition de l'expression de NF-kB et COX2<sup>[107]</sup>.

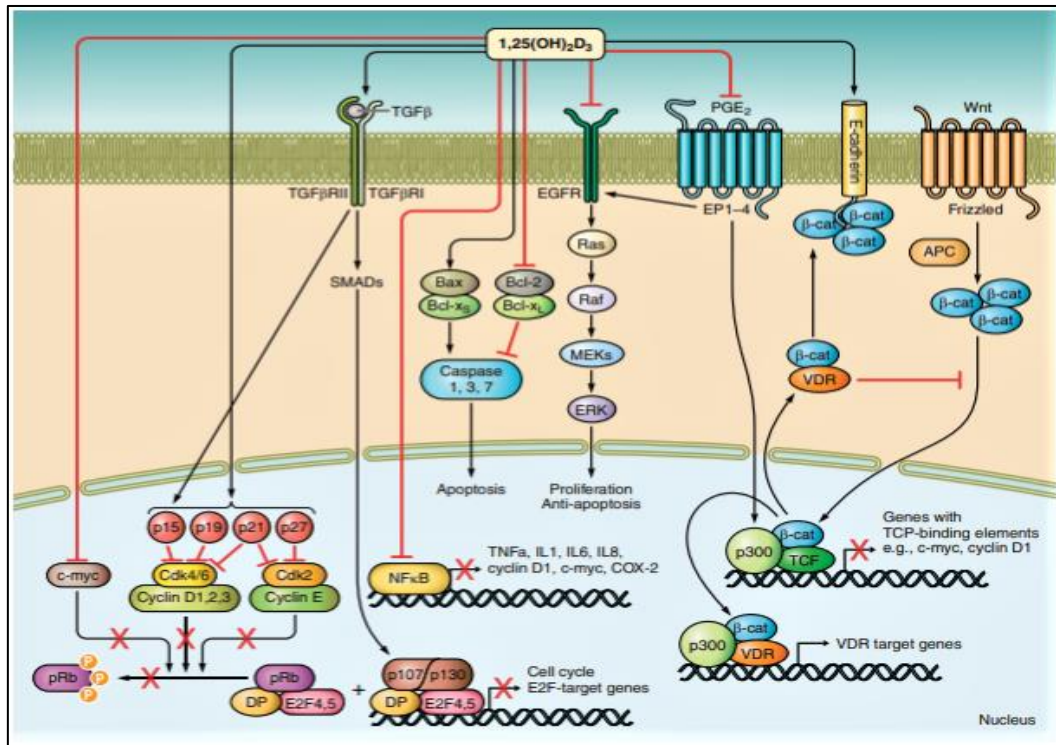
Le calcitriol inhibe la voie des prostaglandines (PG) impliquée dans les réponses pro-inflammatoires qui stimule la croissance des cellules cancéreuses et la progression du cancer)<sup>[108]</sup>. par l'inhibition de l'expression de la COX2, des récepteurs des prostaglandines EP2 et FP et par induction de l'expression de la 15-PGDH (hydroxy prostaglandine déshydrogénase 15-NAD), enzyme qui dégrade les prostaglandines)<sup>[107]</sup>.

### ➤ Effets sur l'angiogenèse et métastase

La vitamine D possède un effet inhibiteur sur l'angiogenèse péri-tumorale et le développement des métastases, en diminuant l'expression de la protéine matricielle laminine et de ses récepteurs 6 et 4, ainsi que la dégradation de la matrice par les métalloprotéinases matricielles et les cathépsines produites par les cellules cancéreuses<sup>[109]</sup>.

Le calcitriol inhibe l'angiogenèse péri-tumorale en augmentant les niveaux d'ARNm du facteur anti-angiogénique thrombospondine 1 (THBS1) dans les cellules tumorales<sup>[110]</sup>, en réduisant l'expression du VEGF (le plus puissant stimulateur de l'angiogenèse) par la répression de la transcription du facteur 1 inductible par l'hypoxie (HIF1) qui augmente directement l'expression de plusieurs facteurs favorisant l'angiogenèse, y compris le VEGF<sup>[111]</sup>.





**Figure 14** : Principales voies de signalisation liées au cancer médiée par la 1,25(OH)  
2 D3 [51].

## 2. Efficacité de la vitamine D sur différents types de cancer

### 3.1 Vitamine D et cancer du sein :

Le cancer du sein est le premier cancer répondu chez la femme, très rarement chez l'homme. La majorité des cancers touchant le sein sont des adénocarcinomes (95%) qui se développent à partir des cellules épithéliales des glandes mammaires<sup>[112]</sup>.

Beaucoup d'étude tendent à prouver un lien de causalité entre la vitamine D et cancer du sein. L'explication la plus probable de cet effet anti-tumoral est liée à la présence du VDR dans les cellules cancéreuses mammaires<sup>[113]</sup>, qui assurent :

- la suppression des signaux et des gènes stimulant la croissance tels que c-myc, CCND1, CDK2, CDK4, CDKN1A, régulateurs clés de la progression du cycle cellulaire induit par la voie Wnt-β-caténine et surexprimé dans le cancer du sein. Par la diminution de l'expression d'E2F et de ses gènes cibles. Ceci conduit à l'inhibition de la croissance cellulaire ainsi que des gènes inhibiteurs de la croissance (P21 et P27)<sup>[113]</sup>.

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE III

---

- L'inhibition de l'expression de gènes anti-apoptotique comme Bcl-2 <sup>[113]</sup>.

Il a été rapporté que le niveau élevé de cette vitamine inhibe l'invasion des métastases et l'angiogenèse des cellules tumorales mammaires <sup>[114]</sup> :

- En induisant des gènes, tels que CDH1 (un gène suppresseur de tumeur dont l'expression est inversement corrélé au potentiel métastatique), et en réprimant ceux codant pour les N- et P-cadhérines (CDH2 et CDH3).
- En réduisant l'expression de certains gènes tels que les métallo-protéinases matricielles MMP9 et MMP2, le gène CTSK codant pour la cathepsine K et augmenter l'inhibiteur tissulaire de la MMP1 (TIMP1) en plus de réguler différents composants du système activateur du plasminogène.
- En diminuant l'expression du gène TNC (ténascine-C) une protéine de la matrice extracellulaire qui favorise la croissance, l'invasion et l'angiogenèse, des intégrines alpha-6 et bêta-4 (impliquées dans l'adhésion cellulaire) <sup>[111]</sup>.
- En inhibant l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2), et en augmentant celle de la 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase (15-PGDH) entraînant une synthèse réduite de prostaglandines (PGE2) qui jouent un rôle clé dans le déclenchement de la réponse inflammatoire <sup>[113]</sup>.
- En supprimant la synthèse et la signalisation des œstrogènes via le contrôle de la synthèse de la prostaglandine E2 par PTGS2 et sa dégradation, et l'inhibition d'ER et PTGER2 et CYP19A1 (aromatase) <sup>[80]</sup>.

Autres étude portant sur des patientes pré et post-ménopausique présentant des apport alimentaire en vitamine D et des taux sérique de 25(OH)D élevés, sont sujets à un risque minime de développer un cancer mammaire <sup>[115]</sup>.

### **3.2 Vitamine D et cancer de la prostate :**

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent au monde et le plus répandu chez les hommes à partir de la cinquantaine <sup>[116]</sup>.

Les cellules prostatiques saines et tumorales expriment des enzymes clés pour le métabolisme de la vitamine D tels que : la 1 $\alpha$ -hydroxylase, par ailleurs il est bien connu que les tumeurs prostatiques expriment fortement le VDR liant la 1,25(OH)2D afin d'exercer des effets anti-tumoraux <sup>[117]</sup>.

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE III

---

De nombreuses études ont montré que la vitamine D présente un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique en régulant un grand nombre de gènes :

- Gènes impliqués dans la suppression des voies de signalisation liées au cancer et à l'inflammation (WNT, NOTCH, NF- $\kappa$ B, IGF1, IL1, IL6, IL17).
- Gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire et la prolifération (FOS, EGR1, MAPK8, MYC), ainsi que ceux impliqués dans l'apoptose tels que FOXO1, suppresseurs de tumeurs qui contrôlent la prolifération cellulaire.
- En réduisant la transcription et l'expression génique de HIF-1 qui augmentent l'expression de plusieurs facteurs pro-angiogéniques, SMAD3 qui limite la croissance, (CREB1, CREM, CBF1, ESR1) <sup>[114]</sup>.

### 3.3 Vitamine D et Cancer colorectal (CCR) :

Le CCR, est considéré comme le troisième cancer le plus fréquent dans le monde chez les deux sexes confondus <sup>[118]</sup>, et le mieux caractérisée en termes d'altérations génétiques <sup>[93]</sup>. Des efforts considérables de séquençage ont montré que les tumeurs colorectales primaires ou métastatiques contiennent des mutations sur les régulateurs de la voie de signalisation WNT/ $\beta$ -caténine déclenchant le processus de tumorigenèse, principalement sur : les gènes APC, CTNNB1 et AXIN2 (axine 2), et les protéines RSPO2/3 (R-spondine 2 et 3), RNF43 et le TCF7L2 (facteurs de transcription 7 tels que 2). Une grande partie des CCR avancés n'expriment pas le gène VDR, cela est dû à la régulation à la hausse des facteurs de transcription SNAI1 (*Snail family transcription repressor 1*) et SNAI2, qui se lient et bloquent les promoteurs régionaux de VDR <sup>[114]</sup>.

1,25(OH) $D_2$  a des effets majeurs sur les cellules du carcinome du côlon <sup>[119]</sup>:

- L'induction de la liaison du VDR à la  $\beta$ -caténine dans le noyau empêchant la formation de complexes transcriptionnellement actifs TCF7L2/ $\beta$ caténine.
- La régulation à la hausse de la protéine CDH1 au niveau de la membrane plasmique où elle attire la protéine  $\beta$ caténine nouvellement synthétisée et l'induction du gène DKK1 (Inhibiteur de la voie de signalisation Dickkopf WNT 1)
- L'inhibition de la MYC qui est surexprimé dans le CCR, directement par VDR en se liant à son promoteur et indirectement via l'inhibition de la voie WNT/ $\beta$ caténine, l'induction de son partenaire antagoniste MAD/MXD1 et

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE III

---

l'amélioration de son ubiquitination médié par la ligase FBW7 E3 et sa dégradation protéasomique.

- L'interférence de la signalisation par des membres de voies mitogènes par : répression des gènes EGFR et SPRY2 (*Sprouty RTK signaling antagonist 2*) qui code pour un activateur de la signalisation EGF intracellulaire et inhibition de la signalisation par la protéine du facteur de croissance de l'insuline IGF-2.
- Régulation post-traductionnelle de l'expression des gènes par modulation des régulateurs épigénétiques tels que KDM6B qui code pour histone H3lysine 27 déméthylase qui est régulé à la hausse dépendamment de l'expression du VDR. aussi CST5 qui code pour la protéine multifonctionnelle cystatine D ayant une activité de protéase dans les lysosomes et une activité de régulation des gènes dans le noyau.
- Par un mécanisme indirecte la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> régule les miR22, qui contribue aux effets antiprolifératifs et migratoires de la vitamine D et induit un phénotype épithélial différencié dans les cellules du CCR <sup>[119]</sup>.

## **PARTIE PRATIQUE : MATERIEL ET METHODES**

---

### **1. Objectif de l'étude**

- L'objectif principal de l'étude est : d'estimer la prévalence de la carence ou l'insuffisance en vitamine D chez les cancéreux.
- L'objectif secondaire de l'étude est : de rechercher les facteurs de risque ou protecteurs de la carence et/ou l'insuffisance en vitamine D chez les mêmes patients.

### **2. Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive, du statut en vitamine D chez les patients cancéreux au niveau du centre anti cancéreux de l'hôpital Frantz Fanon de Blida.

### **3. Lieu et durée de l'étude**

L'enquête s'est déroulées au niveau du laboratoire d'analyses médicales dans l'établissement hospitalier « Frantz Fanon » au niveau de Blida, spécialisé dans la lutte contre le cancer (CAC), cette enquête à durée 3 mois allant de la fin du mois de février 2022 jusqu'à la fin du mois de mai 2022.

### **4. Population étudiée**

Notre enquête a porté sur 100 patients cancéreux volontaires de différent sexes et catégories d'âge, supplémentés ou non. Ces patients ce sont présentés au niveau du laboratoire du CAC, pour subir des analyses sanguines. Ces patients provient de différent service tels que : la chirurgie, l'hôpital du jour, la néphrologie, l'hématologie, la radiothérapie et oncologie.

L'âge moyen de nos patients est de  $57,1 \pm 10,30$ ans avec des extrêmes entre 33 à 90 ans, atteints de divers types de cancers, pour la plupart cancer du sein, cancer colorectal et cancer du foie. Presque tous les sujets provenaient de la région de Blida (Algérie).

### **5. Critère d'inclusion**

Sont inclus indifféremment tous les sujets, de tout âge, de tout sexe, avec pathologie confirmée, ayant consulté un médecin exerçant au sein du CAC et obtenu une prescription pour le dosage des marqueurs tumoraux (ACE, CA19.9, CA15.3, PSA, CA125...) et le dosage de 25(OH)D.

## **PARTIE PRATIQUE : MATERIEL ET METHODES**

---

### **6. Phase pré analytique**

#### **6.1 Recueil des données**

La collecte d'informations des patients a été recueillie à l'aide d'un questionnaire lié principalement aux facteurs de risque de carence en vitamine D (**Annexe V**).

#### **6.2 Prelevement sanguin**

Le prelevement sanguin de chaque malade à été réalisé comme suit :

- Prise du sang le matin, à jeun par ponction veineuse au niveau du pli du bras ou au niveau de la main (selon l'état du malade).
- Prélèvement réalisé sur un tube sec d'un volume de 4ml (en moyenne) de sang.
- Centrifugation des tubes à 3000Tour /min pendant 3 min (**Annexe VI**).
- Séparation du sérum en fraction aliquotes dans des tubes eppendorfs, préalablement désignés anonymement par un code désignant chaque patient.
- Le dosage des marqueurs tumoraux s'est effectué le jour même du prélèvement, dans l'analyseur **Cobas e 411** (**Annexe VI**).
- Conservation du sérum à -20C° (Température qui permet la stabilité de tous les paramètres biochimiques) pour le dosage de la vitamine D qui a été effectuée ultérieurement, au niveau du même analyseur et reposant sur le principe de l'électrochimiluminescence (ECL).

#### **6.3 Matériels et techniques biologiques : (Annexe VI)**

### **7. Phase analytique**

Tous les dosages ont été réalisés au niveau du laboratoire du CAC. Les éléments dosés sont : les marqueurs tumoraux et la 25(OH)D. Le dosage se base sur le principe de l'électrochimiluminescence (ECL).

#### **7.1 Dosage sérique de la vitamine D**

Le dosage de la 25(OH)D se fait par une technique immunologique dite ELISA compétitive, sur l'analyseur Cobas e411qui repose sur le principe de l'électrochimiluminescence destiné à la détermination quantitative de la 25-OH vitamine D totale dans le sérum et le plasma humains <sup>[120]</sup>.

##### **➤ Cobas e411**

Roche Diagnostics Cobas® e 411 est un analyseur à système entièrement automatisé, à accès aléatoire, contrôlé par un logiciel pour l'analyse d'immunodosage basé sur la technologie brevetée de l'électrochimiluminescence (ECL). Il a été conçu pour la détermination quantitative et qualitative in vitro d'analytes dans les fluides

## PARTIE PRATIQUE : MATERIEL ET METHODES

---

corporels à l'aide d'une variété de tests avec un débit d'environ 85 tests par heure qui se fait par :

- Enregistrement des échantillons des patients, à condition qu'ils soient dans des tubes à essai étiquetés avec code à barres.
- Détection par électrochimiluminescence.
- Transmission des résultats.

Le transfert des données vers et depuis l'analyseur, l'évaluation des résultats, la documentation et le contrôle qualité, est géré par le logiciel qui est connecté à l'analyseur Cobas® e 411<sup>[120,99]</sup>.

### ➤ **Electrochimiluminescence (ECL)**

Appelée également chimiluminescence électrogénérée, est une technologie de détection très sensible pour les immuno essais hétérogènes. Elle se fait grâce à une réaction basée sur l'émission d'un signal lumineux précéder par une réaction électrochimique<sup>[99]</sup>. Le test se fait par deux méthodes distinctes selon le type de dosage et le type d'analytes :

- Méthode analytique compétitive pendant 27min pour 30 échantillons.
- Méthode analytique en sandwich pendant 18min pour 30 échantillons<sup>[121]</sup>.

### ● **Méthode compétitive**

Le test se déroule selon les étapes suivantes à partir d'une tension appliquée et un signal d'électrochimiluminescence détecté :

- En présence de deux anticorps (AC) monoclonaux spécifiques dans la cuvette réactionnelle contenant l'échantillon du patient, l'un marqué à la biotine et l'autre au ruthénium en raison de son pouvoir régénérateur qui permet une libération de vingt fois plus de photons en comparant à une réaction de chimiluminescence classique<sup>[122]</sup>.
- les microparticules recouvertes de streptavidine ont été ajoutées au récipient de réaction. Les complexes immuns sont attachés à la phase solide via des liaisons streptavidine-biotine
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, stade auquel les particules sont maintenues par des aimants sur les électrodes où se déclenche la

## PARTIE PRATIQUE : MATERIEL ET METHODES

réaction d'électro-chimiluminescence après l'ajout de la tripropylamine (TPA) qui possède un pouvoir réducteur

- Elimination des fractions libres par ProCell.
- Déclenchement de la production de luminescence à partir de la différence du potentiel appliquée aux électrodes qui incite le cycle de réaction : le sel de ruthénium et le TPA s'oxydent à la surface de l'électrode pour générer le produit d'oxydation  $Ru^{3+}$  et le radical cationique  $TPA^{+*}$ . En libérant un proton, le TPA instable cède son électron ( $e^-$ ), laissant le ruthénium de retour à son état fondamental avec émission de luminescence qui est mesurée par un tube photomultiplicateur [121,122].

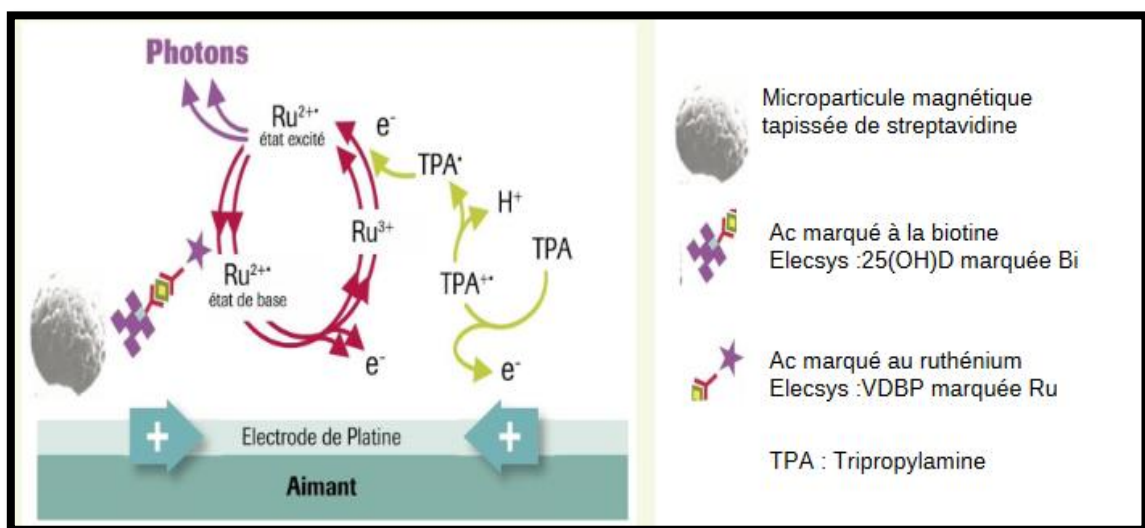


Figure 15 : Principe de la technique ECL [123].

### ❖ Principe du dosage de la 25(OH)D

Ce principe est un test basé sur la détermination quantitative de vit D2 et D3 à partir d'une compétition entre 25(OH)D du sérum et 25(OH)D marqué à la biotine, en utilisant une protéine de liaison à la vitamine D (VDBP) pour la fixation de 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> et la 25-hydroxyvitamine D. Le test utilise un processus d'incubation en 4 étapes :

**1ère étape :** dénaturation de la VDBP pour dissocier la 25(OH)D dans chaque échantillon de 20  $\mu$ L incubé avec un réactif de prétraitement composé de dithiothreitol (1 g/L, pH 5.5) et sodium hydroxide (28 g/L), qui libère la vitamine D 25-OH liée du VDBP.



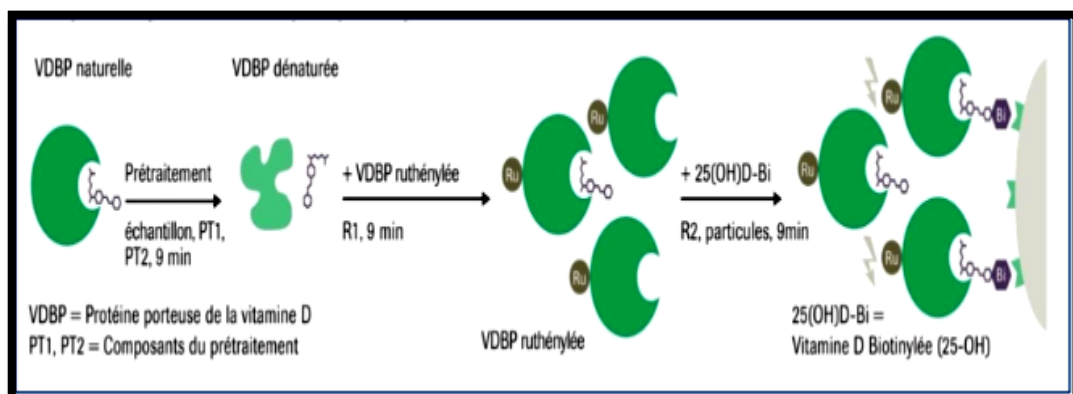
## PARTIE PRATIQUE : MATERIEL ET METHODES

**2<sup>ème</sup> étape** : Avec une VDBP recombinante marquée au ruthénium afin de former un nouveau complexe 25(OH)D-VDBP ruthénylée.

**3<sup>ème</sup> étape** : Ajout de microparticules revêtues de streptavidine et de 25-hydroxyvitamine D marquée à la biotine qui rentre en compétition et occupe les sites libres de la VDBP marqué au ruthénium. Un complexe constitué d'une protéine de liaison à la vitamine D ruthéniumylée et de 25-hydroxyvitamine D biotinylée est formé par l'interaction de la biotine et de la streptavidine et se lie à une phase solide.

**4<sup>ème</sup> étape** : Par aimantation, des microparticules recouvertes de complexes immuns se déposent à la surface de l'électrode. Les éléments non liés sont chassés de la cellule de mesure. L'application d'une tension électrique à une électrode déclenche une réaction d'électrochimiluminescence <sup>[125]</sup>.

Les résultats sont obtenus à partir d'une courbe d'étalonnage généré par les références mémorisées dans le code-barres du réactif *Elecsys Vitamin D total II*.



**Figure 16:** Principe du dosage de la 25(OH)D par une méthode de compétition <sup>[126]</sup>.

- **Méthode en sandwich**

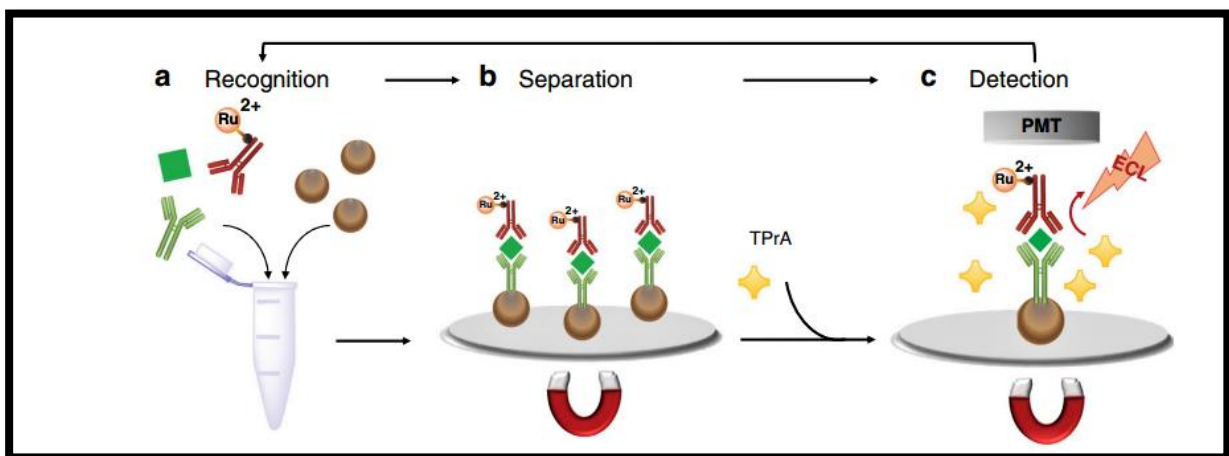
Le dosage des marqueurs tumoraux a été effectué par la méthode ELISA-sandwich (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), aussi appelée EIA (*Enzyme Immuno Assay*) réalisé par la technique électro-chimiluminescence sur analyseur Cobas e411 Roche diagnostics.

Le principe de cette méthode « Sandwich » consiste à l'ajout d'une prise d'essai de 20µL de sérum en présence d'un premier AC monoclonal anti-MT marqué à la biotine et d'un deuxième AC monoclonal anti-MT marqué au ruthénium. Un complexe immunologique se forme par la suite où l'antigène se trouve ainsi pris en sandwich entre les deux anticorps d'où le nom de cette méthode. Après l'addition de particules magnétiques tapissées de streptavidine dans la cuvette réactionnelle, le complexe

## PARTIE PRATIQUE : MATERIEL ET METHODES

immun « anticorp-antigène-anticorp » est immobilisé sur la phase solide du fait de l'interaction streptavidine-biotine <sup>[127]</sup>.

Le mélange réactionnel est ensuite transféré dans la cellule de mesure où les particules sont maintenues au niveau des électrodes par des aimants. L'élimination des fractions libres est réalisée par un passage de ProCell. Une différence de potentiel est appliquée aux électrodes déclenche la production de luminescence qui est mesurée à l'aide d'un photomultiplicateur. Enfin les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration générée spécifiquement par l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barre du réactif <sup>[127]</sup>.



**Figure17 :** Principe de l'électro-chimiluminescence (ECL) « dosage Sandwich » <sup>[100]</sup>

### 8. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Graph pad prisme version 9

Première étude : portait sur une analyse descriptive de la population en fonction de la répartition des catégories d'âge, l'origine, le sexe, l'exposition au rayon solaire, le régime alimentaire et l'apport en vitamine D. L'étude a été réalisée à l'aide des moyennes et des médianes pour les variables quantitatives et des fréquences pour les variables qualitatives.

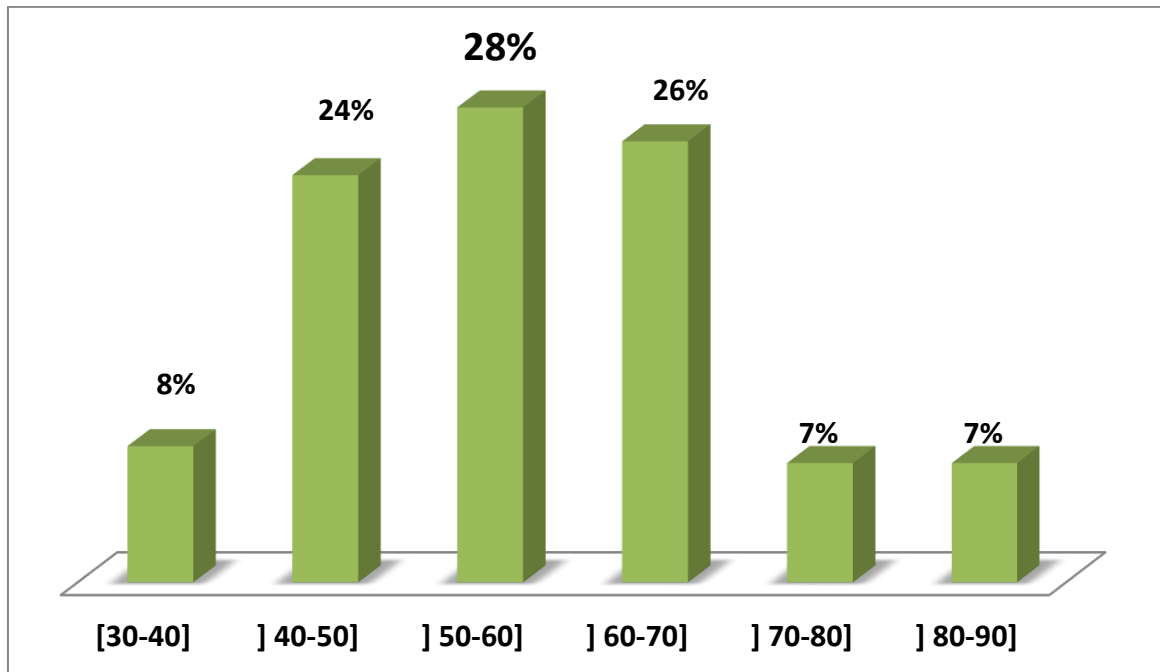
Deuxième étude : l'étude analytique a été réalisée afin de déterminer le dosage sérique de la vitamine D chez les patients cancéreux non supplémentés en vitamine D, ainsi que l'implication de l'hypovitaminose sur leur pathologie, en faisant une comparaison avec des témoins sains. La comparaison est réalisée par le test « t » de *student* pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives avec un  $P < 0,05$ .

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### I. Etude descriptive de la population étudiée

#### 1. Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge

Dans notre série d'étude la répartition des pathologies selon l'âge montre que les tranches d'âge où la survenue de différents types de cancer été importante est celle se situant entre 50 à 60 ans avec un pourcentage de 28%, suivie de la tranche allant de 60 à 70 ans avec un pourcentage de 26%.



**Figure 18 :** Répartition de la population selon les tranches d'âge

La répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge a été définie comme suit :

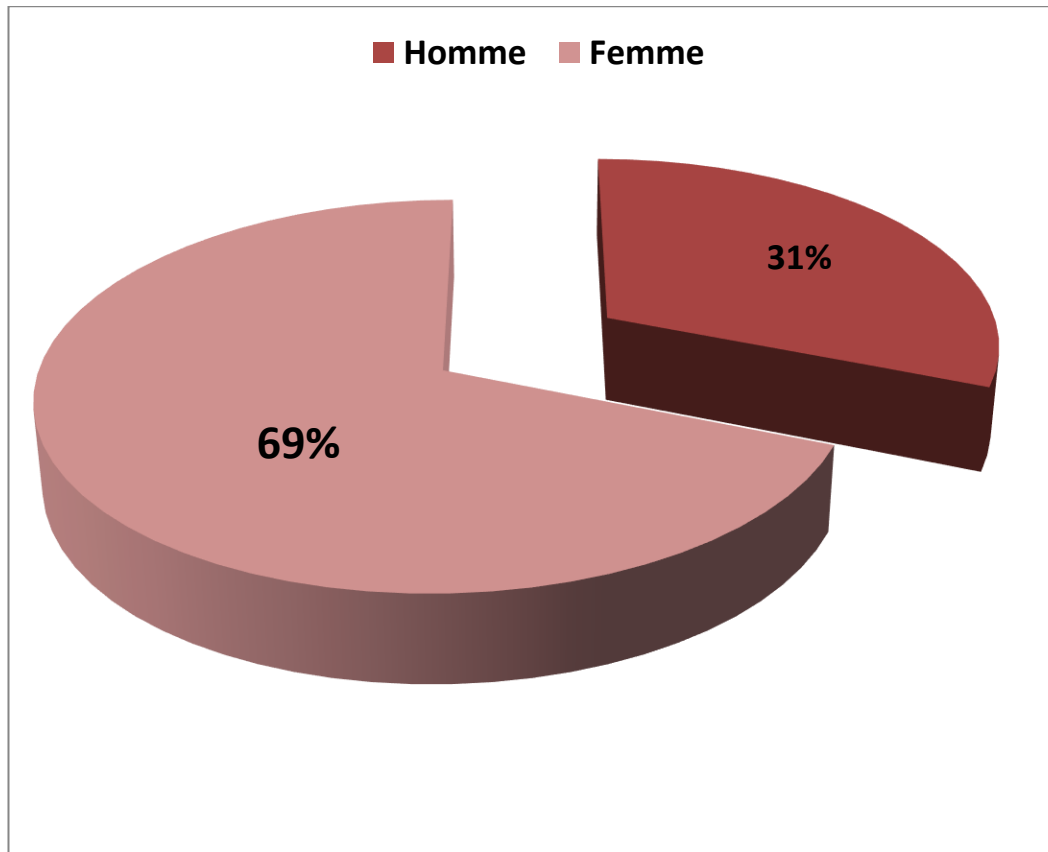
- ✓ L'âge moyen de la population est de  $57.1 \pm 10.30$ ans
- ✓ L'âge minimal est de 33 ans et l'âge maximal est de 90 ans

Les résultats de notre étude montrent que l'incidence du cancer est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 50 ans, donc le cancer est l'âge sont dépendent l'un de l'autre, ceci est en accord avec le programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER) du NCI qui démontre que l'incidence du cancer croît considérablement avec l'âge du fait de multiples facteurs tels que la baisse de la capacité de réparation de l'ADN et le ralentissement des processus de régénérations<sup>[128,129]</sup>. Cela explique que l'âge avancé représente un facteur de risque important pour le développement du cancer.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 2. Répartition de la population étudiée selon le sexe

La population étudiée comportait 100 patients, dont 69 patients de sexe féminins (69%) et 31 patients de sexe masculin (31%). Notons une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,45.



**Figure 19:** Répartition de la population étudiée selon le sexe

De notre étude, il ressort que les deux sexes sont touchés par le cancer, avec une prédominance féminine estimée à 69% par rapport au sexe masculin (31%). Cela peut s'expliquer par :

- L'échantillon, qui comprend le nombre de patients ayant bénéficié du dosage des marqueurs tumoraux et de vitamine D en laboratoire pendant la période d'étude.
- Le fait que le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez notre cohorte et il touche plus les femmes que les hommes.

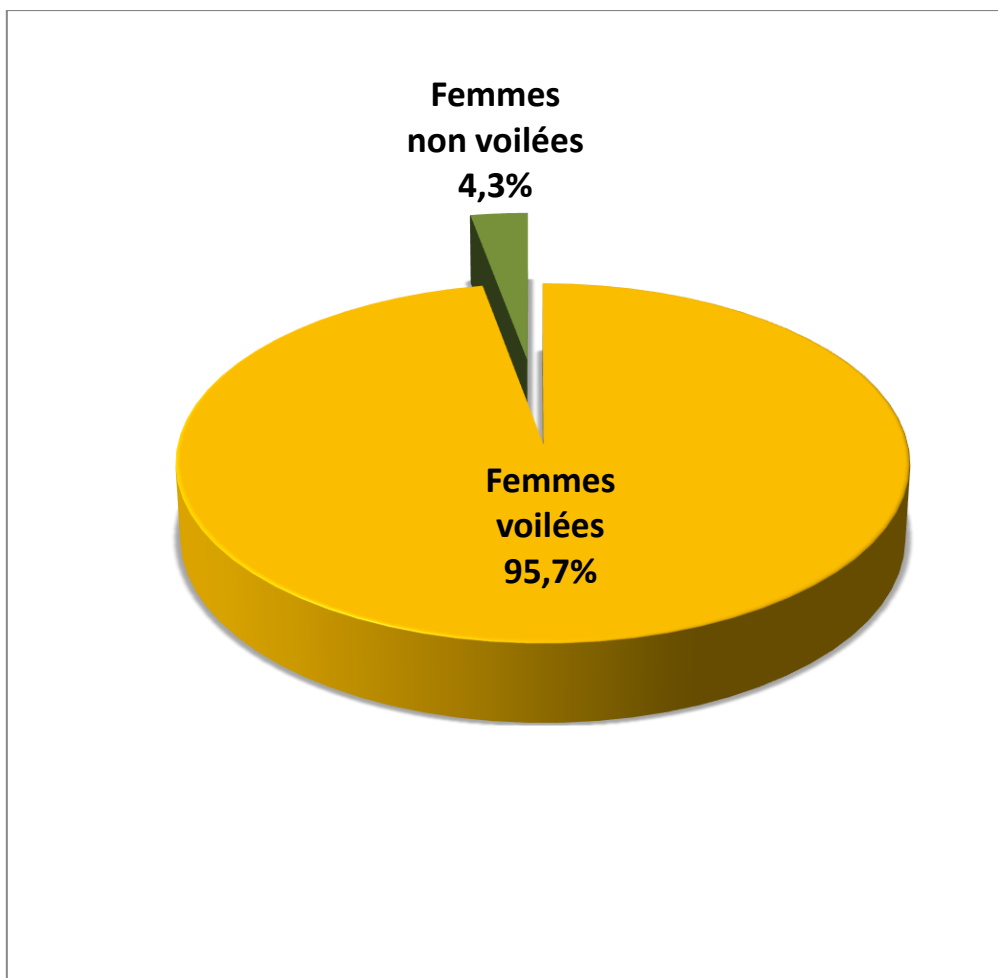
Selon les données de la fondation des recherches médicales (FMR), le cancer est diagnostiqué plus souvent chez les hommes que chez les femmes. Un homme sur trois et une femme sur quatre développeront un cancer au cours de leur vie <sup>[130]</sup>.

## **PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION**

Ces différences dans l'incidence et les résultats du cancer peuvent être attribuées à des facteurs de risque liés au mode de vie, tels que le tabagisme, la consommation d'alcool et la consommation d'aliments gras. Historiquement, les hommes étaient de plus gros fumeurs que les femmes, ce qui entraînait d'avantage de cancers du poumon, de l'œsophage et de la vessie. En plus, il existe des types de cancers touchant plus un sexe qu'un autre, tel que le cancer du colon qui touche plus les hommes que les femmes <sup>[131]</sup>.

### **3. Répartition de la population étudiée selon le port du voile**

Une étude basée sur la catégorie féminine (69 patientes) a été réalisée pour faire une répartition selon le port du voile afin de voir la corrélation entre le dosage sérique de la vitamine D et l'exposition du corps aux rayons UVB.



**Figure 20 :** Répartition des patientes selon le port du voile

## **PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION**

### **4. Répartition de la étudiée population selon la région**

**Tableau V : Répartition de la population selon la région**

<b>Origine</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>(%)</b>
<b>Blida</b>	86	86%
<b>Médéa</b>	1	1%
<b>Alger</b>	6	6%
<b>Tipaza</b>	3	3%
<b>Ain Defla</b>	2	2%
<b>Chlef</b>	1	1%
<b>Boumerdes</b>	1	1%
<b>Total</b>	100	100%

La majorité des patients questionnés et analysés proviennent de la wilaya de Blida (86%), Cela s'explique par le fait que l'étude a été menée au niveau du centre anti-cancer de Blida. Le reste du pourcentage, provenaient des autres wilayas. Notons que la distance a un impact important sur le nombre des patients des autres wilayas : Alger (6 patients) et Chlef (1patient).

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 5. Répartition de la population étudiée selon le service de consultation

En excluant les externes, (55%) des patients ont consulté au niveau du service d'oncologie.

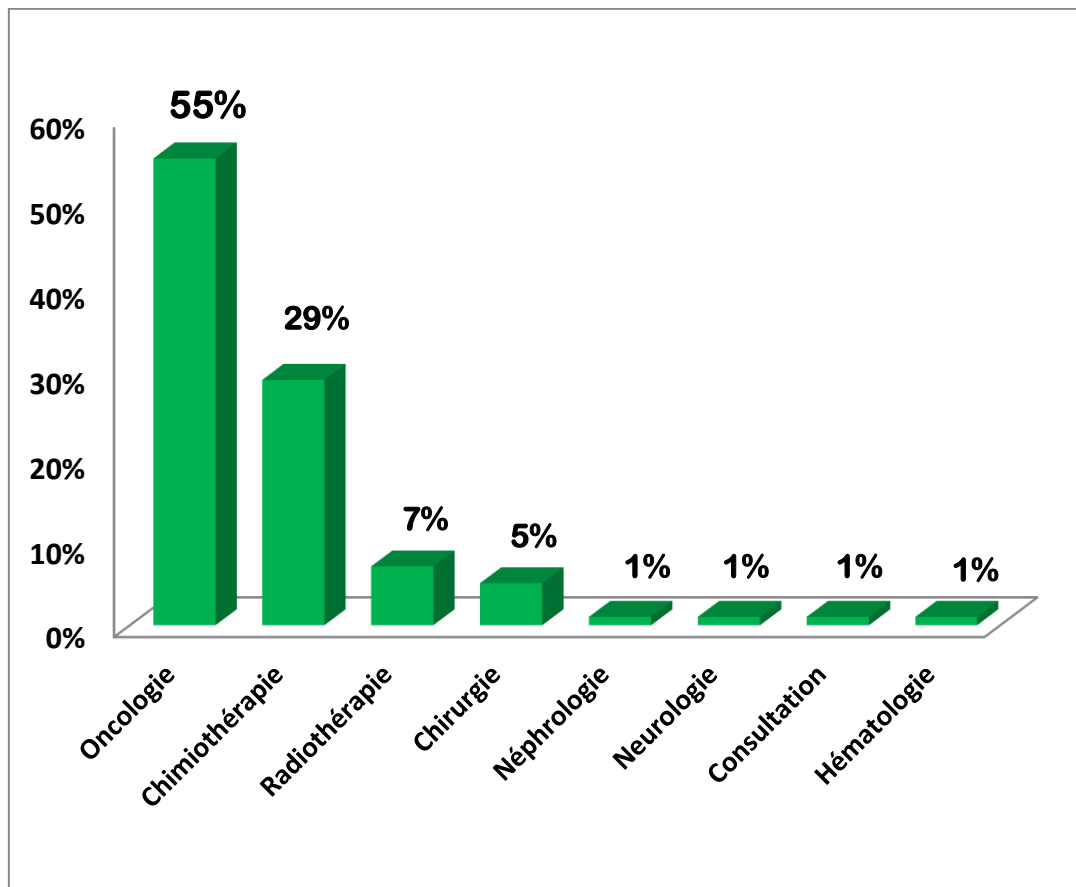


Figure 21 : Répartition de la population selon le service de consultation

### 6. Répartition de la population étudiée selon la durée d'exposition solaire

La population enquêtée à montrer une répartition des patients selon 3 niveaux d'expositions au soleil :

38% des patients avaient une exposition solaire moyenne, ce qui représente un taux élevé par rapport aux patients qui ont déclaré une exposition faible (33%) en raison de la longue période durant laquelle ces patients sont restés à leur domicile ou au travail. Alors que 29% des patients restants avaient une exposition forte en passant beaucoup plus de temps à l'extérieur.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau VI : Répartition de la population selon l'exposition aux rayons solaires

Exposition au soleil	Nombre de patients	(%)
Peu exposé	33	33%
Moyennement exposé	38	38%
Fortement exposé	29	29%
Totale	100	100%

### 7. Répartition de la population étudiée selon le type de cancer

Parmi les 100 patients qui ont fait objet de l'étude, 48% ont été atteint d'un cancer du sein touchant uniquement la population féminine au cours de notre étude. En deuxième position le cancer du côlon avec 17% retrouvé chez les deux sexes. Quant aux cancers du poumon, thyroïde, testicule et foie sont peu fréquent (1%).

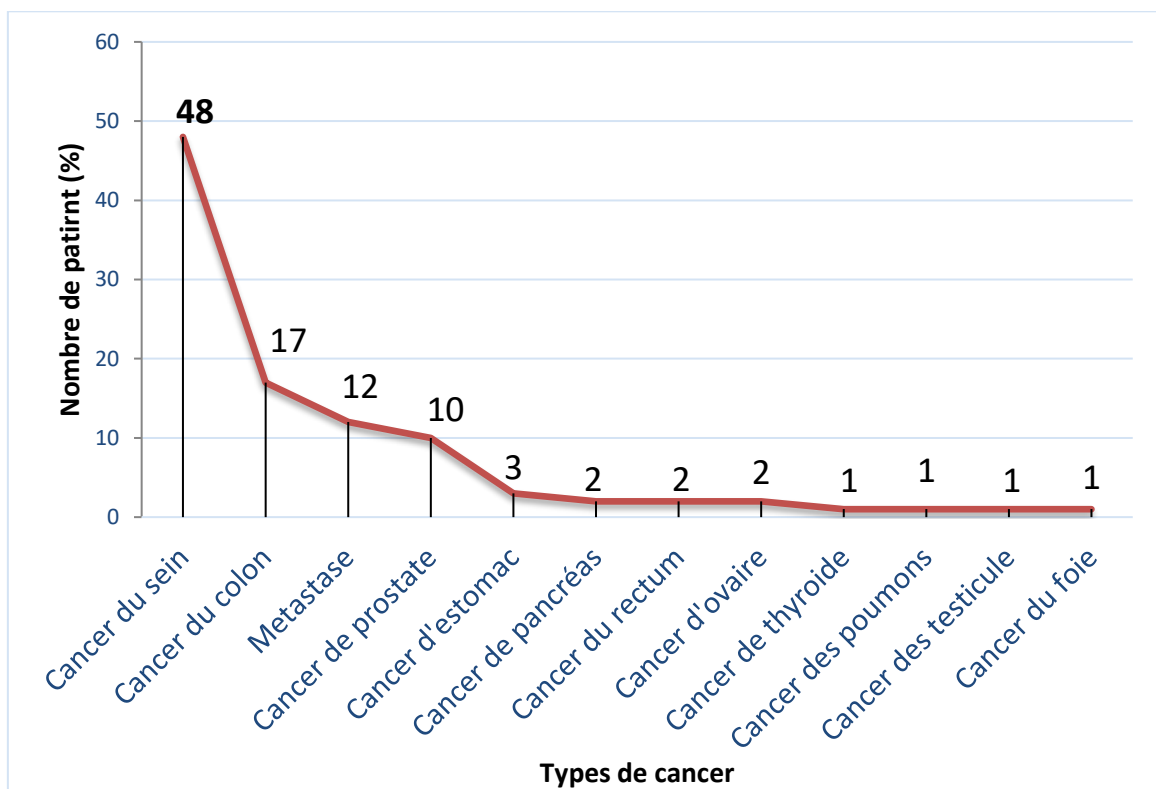


Figure 22 : Répartition des patients selon le type de cancer.



## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 8. Répartition de la population étudiée selon les antécédents personnels

Parmi les 100 patients atteints du cancer, 36% de la population présentaient des antécédents pathologiques pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D, avec prédominance de l'hypertension artérielle (16%), suivis de 7% présentant le diabète et l'HTA.

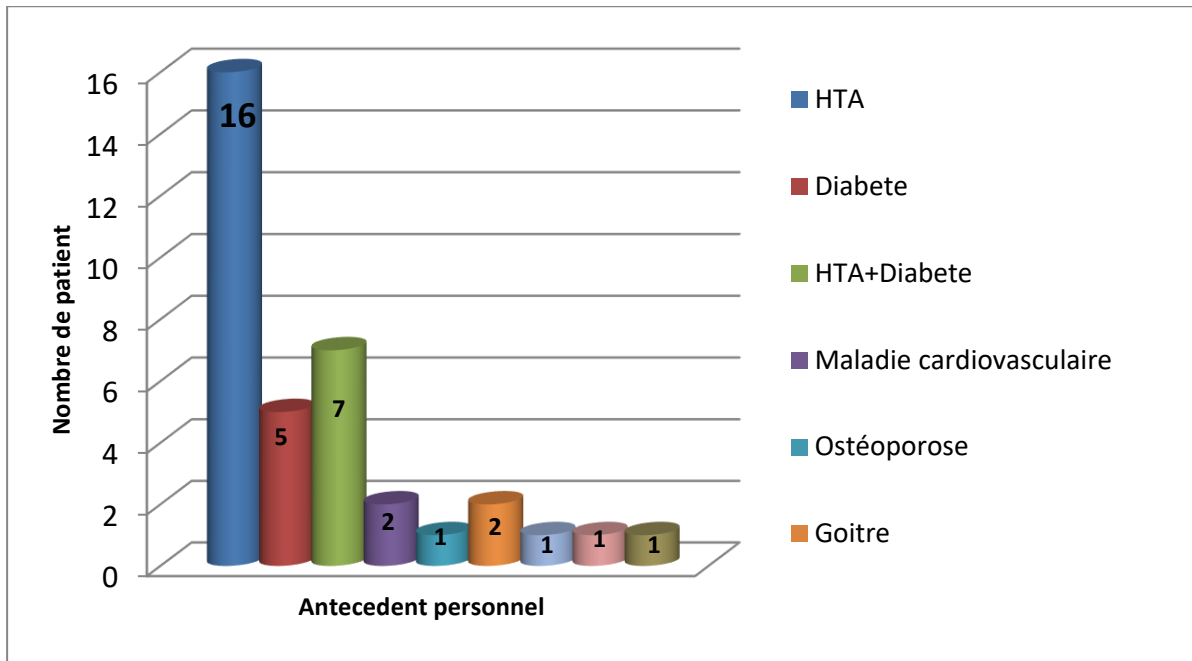


Figure 23 : Répartition des patients cancéreux selon leurs antécédents personnels.

### 9. Répartition de la population selon les antécédents familiaux

Parmi les 100 patients qui ont fait l'objet de cette étude, 56% présentaient le cancer comme maladie héréditaire.

Tableau VII : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de cancer.

Hérédité	Nombre de patients	%
Présence	56	56%
Absence	44	44%
Total	100	100%

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

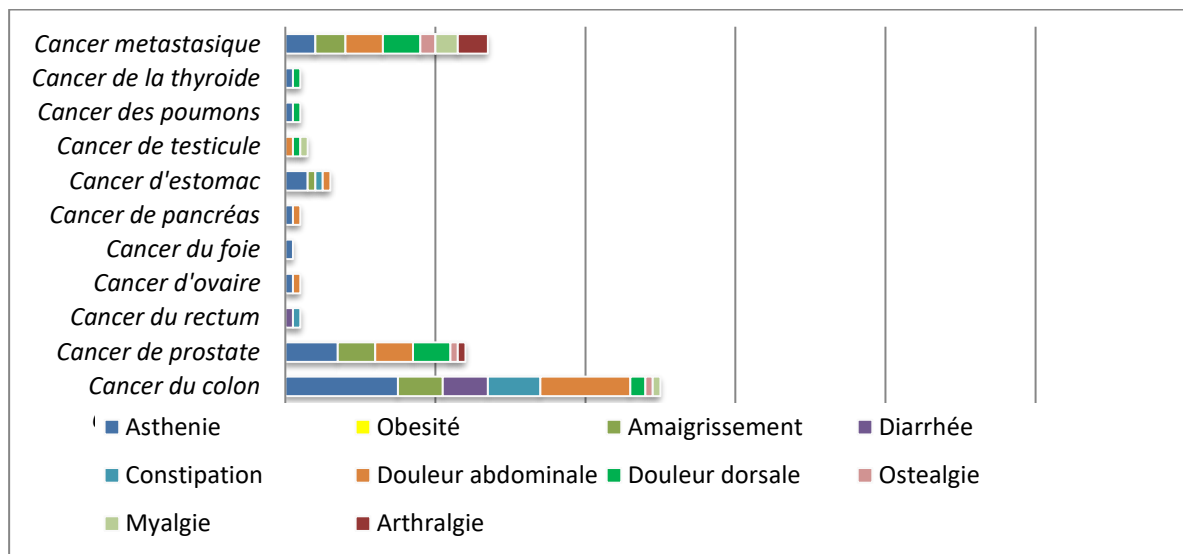
Le cancer du sein est considéré comme le cancer le plus hérité dans la population étudiée, en moyenne chaque patient a un antécédent guéri, malade ou mort du cancer du sein. Cette incidence peut être liée :

- à l'exposition familiale aux mêmes facteurs de risque exogène : régime alimentaire, sédentarité et mode de vie.

- à une prédisposition génétique en raison des altérations génétiques héréditaires transmises de génération en génération, dans la majorité des cas c'est, une transmission autosomique dominante : un parent porteur a un risque sur deux de transmettre la prédisposition à chacun de ses enfants ou polymorphisme génétique <sup>[132]</sup>.

### 10. Répartition de la population selon les signes cliniques révélateurs du cancer

L'ensemble des données collectées à partir du questionnaire destiné aux patients cancéreux, ont permis l'assemblage de certains renseignements cliniques qui ont aidé pour le dépistage du cancer.



**Figure 24 :** Répartition de la population selon les signes cliniques révélateurs du cancer.

Le facteur qui prédomine chez tous les patients ayant les différents types de cancer est l'asthénie.

- La majorité des patientes atteintes du cancer du sein avaient découvert leur maladie principalement à partir d'une asthénie fréquente, présence des kystes au niveau du sein, douleur à l'épaule et/ou gonflement changement de couleur et forme du sein,

## **PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION**

disparition du mamelon. Et pour celles ayant un cancer de l’ovaire les deux principaux signes sont un dérèglement des menstrues et un gonflement du ventre.

- Pour les malades ayant le cancer colorectal, ils présentaient des douleurs abdominales, une diarrhée qui se prolongeait et des saignements.
- Mis à part la diarrhée et la constipation, des douleurs au niveau du rectum, présence de glaires et sang dans les selles se manifestaient chez les patients atteints du cancer du rectum.
- D’autres signes révélateurs majeurs du cancer de prostate sont déclarés : mictions fréquentes, mictions urgentes, fuite urinaires, douleur et brûlure lors de l’urée.

Vomissement, douleurs gastriques, digestion ralentie après les repas et perte d’appétit étaient considérés comme des renseignements cliniques supplémentaires qui pouvaient orienter vers un cancer de l’estomac chez la population étudiée.

### **11. Répartition de la population selon la consommation du tabac**

Plus de la moitié de la population (84%) étaient non-fumeur, et 16% (15 hommes âgés et jeunes et 1 femme) étaient fumeur avant l’atteinte du cancer, et seulement 2 patients sont maintenant atteint du cancer des poumons à un stade très avancé.

**Tableau VIII** : Répartition de la population étudié selon la consommation du tabac.

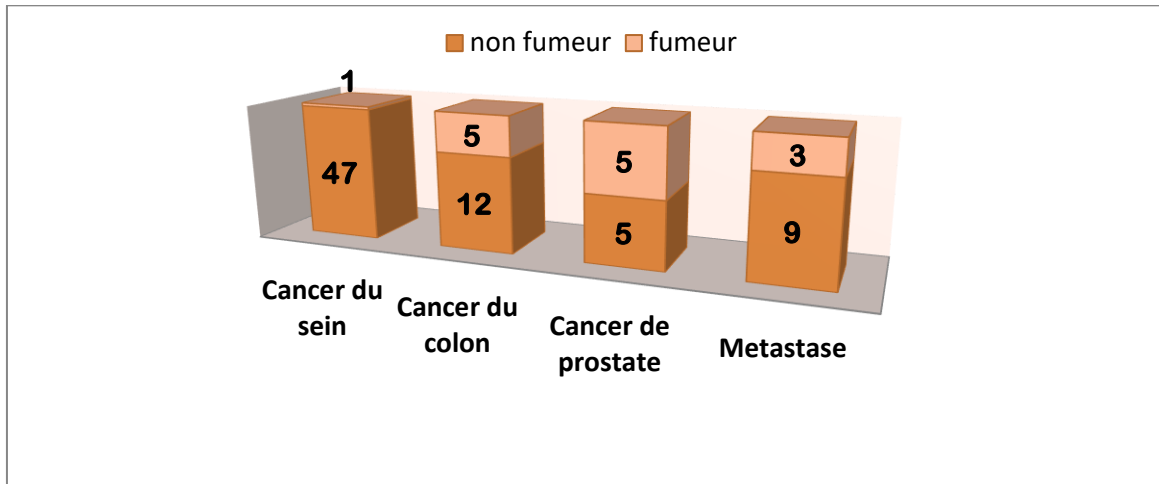
<b>Consommation du tabac</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
Fumeur	16	16%
Non-fumeur	84	84%
Total	100	100%

La répartition des patients anciens fumeurs selon les différents type de cancers a dévoilé que :

- Parmi les 12 patients présentant un stade avancé du cancer, 3 patients étaient fumeurs ayant des tumeurs au niveau de (colon, poumon, foie/ colon, os/ estomac).
- 5 patients parmi les 10 atteint du cancer de prostate étaient fumeurs et présentaient les mêmes signes cliniques (Asthénie, amaigrissement, douleur dorsale, douleur abdominale). Contrairement aux non-fumeurs qui ne présentaient pas principalement les signes cliniques déjà cités (miction fréquentes et/ou urgente, fuite urinaire...)

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

- 3 patients présentant 3 différents cancers (estomac, poumon, thyroïde) étaient fumeur, mais le nombre restreint de l'échantillon ne peut pas permettre de faire une relation entre le tabac et ces types de cancer.



**Figure 25 :** Impact du statut des patients : fumeur/non-fumeurs sur les différents types de cancer.

Nous n'avons pas pu établir la relation existante entre le tabagisme et la survenue du cancer. Les patients non-fumeurs qui se sont présentés au laboratoire étaient plus nombreux que les patients fumeurs. Nos résultats ne sont pas en accord avec les résultats d'une étude algérienne menée à Sétif et qui a mis en évidence l'existence d'une relation entre le tabagisme et la survenue du cancer du poumon, cancer de la vessie, les cancers des voies aéro-digestives supérieures (cavité buccale et pharynx, larynx et œsophage) <sup>[133]</sup>.

En effet, les facteurs de risque environnementaux comme le tabac jouent un rôle majeur au cours de la carcinogenèse, avec chaque bouffée de cigarette, des toxines et agents carcinogènes pénètrent dans le corps humain, parmi les nombreuses substances chimiques qui composent la fumée du tabac, 70% d'entre elles provoquent différents types de cancers. En ce qui concerne le cancer du rein, une méta-analyse portant sur 24 études a permis de conclure que le tabac augmentait significativement le risque de cancer rénal mais dans des proportions moindres que pour les cancers cités précédemment <sup>[134]</sup>.

Le tabagisme pourrait également jouer un rôle dans le développement d'un nombre croissant de cancers : cancer du col de l'utérus, du pancréas, de l'estomac, du foie, du sein et leucémie aiguë myéloïde <sup>[135]</sup>.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

Le risque d'atteinte de cancer augmente en fonction du nombre de cigarettes fumées et de la durée de tabagisme décroît après l'arrêt de la consommation de tabac [136]. Cela signifie que le tabac est considéré parmi les facteurs de risque contribuant à l'apparition de différents types de cancers.

### 12. Répartition de la population selon le régime alimentaire

Afin de faire une corrélation entre le régime alimentaire des patients et l'atteinte du cancer en mettant en évidence le taux sérique de la vitamine D, des aliments spécifiques ont été visés (produit laitier, viande, produit conserve, *fast food*...). Pour chaque aliment la consommation était excessive, moyenne ou pauvre. Avec une pauvreté dans la consommation du sel et des produits de conserves (59% et 63% respectivement).

La majorité des patients avaient une consommation moyenne pour le calcium (55%), du sucre (45%), du gras (51%), de la farine blanche (49%) et des protéines (48%).

Parmi tous les aliments la farine blanche (spécialement le pain) représente une consommation excessive.

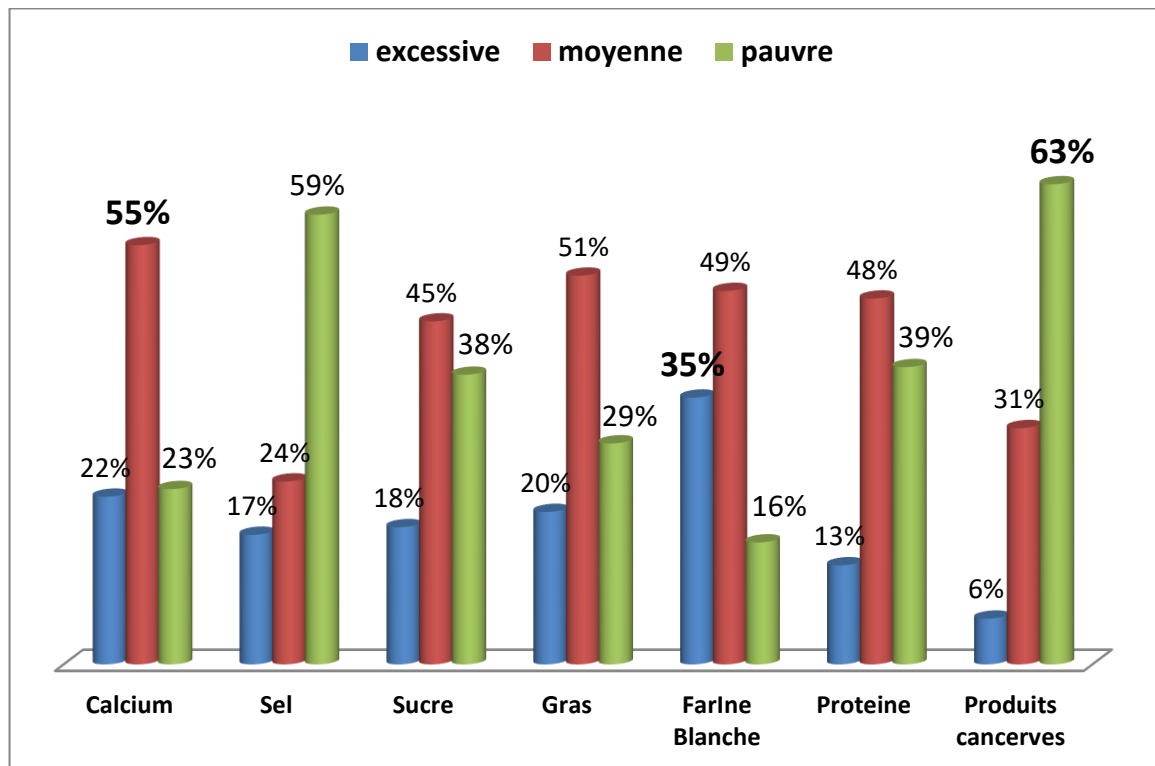


Figure 26: Répartition de la population cancéreuse selon le régime alimentaire.

## **PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION**

### **13. Répartition de la population selon le marquage des marqueurs tumoraux**

Les marqueurs tumoraux étudiés étaient l'ACE, le CA19.9, le CA15.3, et PSAL/PSAT, marqueurs habituellement utilisés en cancérologie.

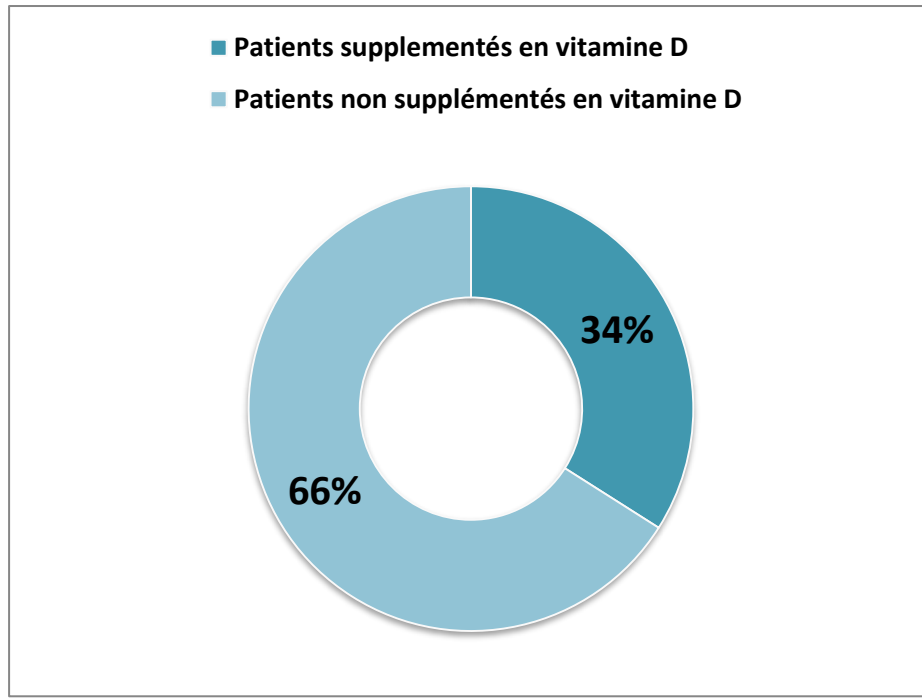
**Tableau IX :** Répartition de la population étudiée selon le taux des marqueurs tumoraux.

Marqueurs tumoraux	Patients dans les normes	Patients supérieur à norme
<b>ACE</b>	2,12 ± 0,75	107,36 ± 185,40
<b>CA19.9</b>	10,90 ± 14,80	362,06 ± 385,76
<b>CA15.3</b>	13,72 ± 5,47	81,46 ± 93,90
<b>PSAL/PSAT</b>	60,15 ± 54,73	n= 0

### **14. Répartition de la population étudiée selon la prise de vitamine D**

Un des paramètres important lors de l'étude des échantillons, était la prise de la vitamine D. Un pourcentage élevé de 66% des patients n'ont pas été sous traitement de vitamine D. Pour les restes des patients, il n'y avait pas assez de renseignement sur le temps (prise récente ou ancienne) et la durée de la prise des suppléments en vitamine D. Afin de ne pas fausser les résultats de la recherche cette catégorie de patients n'a pas été incluse dans l'étude statistique.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 27** : Répartition de la population selon la prise de la vitamine D.

### 15. Répartition de la population étudiée selon la prise de vitamine D avant et après chimiothérapie

Le restant de la population (34%) ayant pris le traitement vitaminique principalement après les séances de chimiothérapie avec une prédominance de 24% en raison des conséquences morbides et fortes (Ostéalgie, Anémie, Asthénie, chute de cheveux...).

Les 9 patients supplémentés en vitamine D avant les séances de chimiothérapies, présentaient des signes cliniques montrant un déficit en 25(OH)D comme : Ostéalgie, asthénie et rhumatisme.

**Tableau X** : Répartition de la population selon la prise de vitamine D avant / après chimiothérapie.

Prise de vitamine d	Nombre de patients	%
Avant chimiothérapie	9	26,47%
Après chimiothérapie	24	70,58%
Avant et après chimiothérapie	1	2,95%
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100%</b>

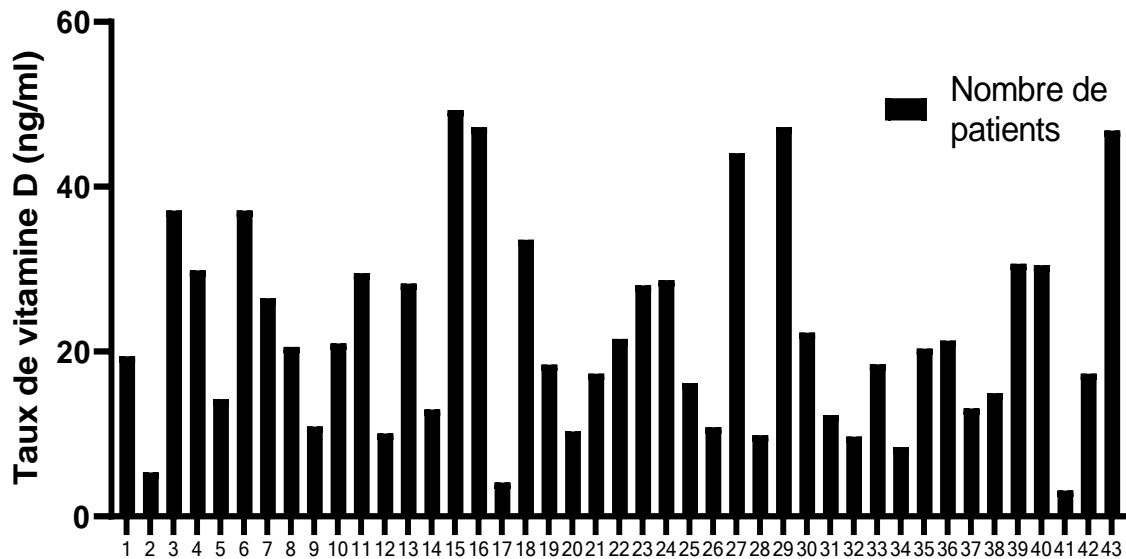
## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 16. Répartition de la population non supplémentées en vitamine D selon le dosage sérique de la 25(OH)D

Parmi les 66 patients cancéreux non supplémentés en vitamine D, 43 échantillons ont été sélectionnés pour le dosage de la vitamine D (ils présentaient des résultats des marqueurs tumoraux hors norme).

**Tableau XI : Statut en vitamine D des patients étudiés**

Statut en vitamine D	Nombre de patient	%
Dans les normes	16	37,20%
Hypovitaminose D	27	62,80%
Totale	43	100%



**Figure 28:** Répartition des patients non supplémentés en vitamine D selon leur statut sérique.

Les résultats obtenus montrent une hypovitaminose D chez 62,80% de la population, ce qui représente plus de la moitié des patients. Les taux sériques en vitamine D sont d'une moyenne de  $22,30 \pm 12,49$  ng/ml.

La valeur minimale du taux sérique en vitamine D est de 3,15 ng/ml ce qui représente une hypovitaminose sévère. La valeur maximale étant estimée à 49,3 ng/ml.



## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### II. Etude analytique de la population étudiée

#### 1. Relation entre le statut vitaminique D et le sexe chez des patients atteints de différents types de cancer

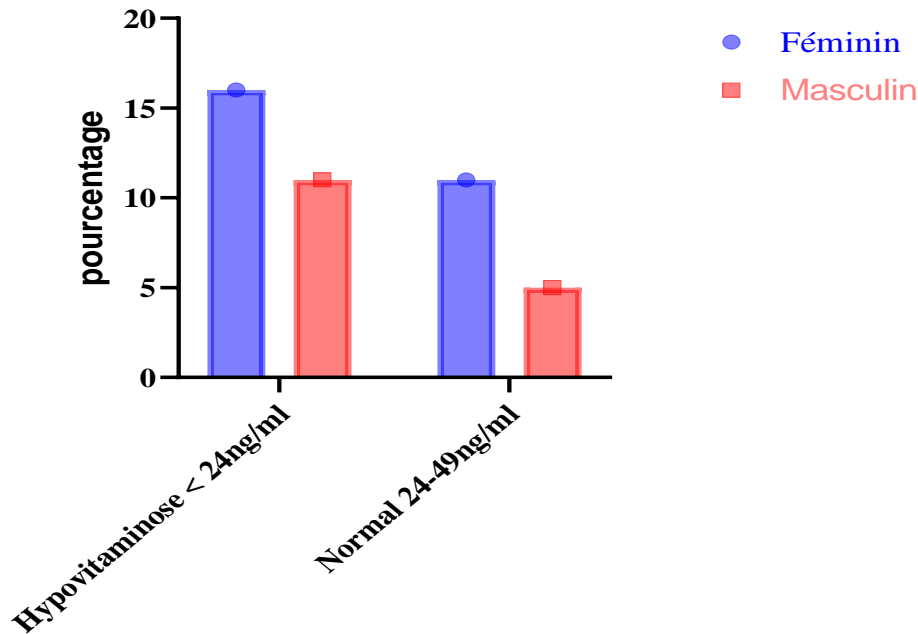
Tableau XII : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le sexe.

Statut vitaminique D		Hypovitaminose < 24ng/ml	Normal 24-49ng/ml
Sexe			
Féminin	Effectif	16	11
	(%)	37,20%	25,58%
Masculin	Effectif	11	5
	(%)	25,59%	11,62%
Total	Effectif	27	16
	(%)	62,79%	37,20%

Notre étude n'a montré aucune association statistiquement significative avec un ( $P=0,29$ ) entre le taux sérique en vitamine D et le sexe.

Chez notre population d'étude, la prévalence de l'hypovitaminose D est plus élevée chez le sexe féminin avec un pourcentage de 37,20%, que chez le sexe masculin qui est de 25,59%.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 29 :** Taux de la vitamine D chez les patients étudiée selon le sexe.

Notre résultat concorde avec les résultats d'une étude transversale effectuée en Arabie Saoudite, qui a montré que la prévalence de la carence en vitamine D était de 43,14% chez les hommes et de 56,86% chez les femmes cela démontre une incidence statistiquement significative très importante entre la carence en 25 (OH) D et le sexe <sup>[137]</sup>. En revanche dans une étude tunisienne faite par [Bahlous et al, 2022] ont conclu que le sexe féminin n'était pas lié au risque de carence en vitamine D ce qui est contradictoire a nos résultats <sup>[138]</sup>. Cette différence entre les hommes et les femmes pourrait s'expliquer principalement par l'effet des œstrogènes endogènes qui augmentent la conversion du 25(OH)D en 1,25(OH)2D. Cela pourrait aussi s'expliquer par les habitudes vestimentaires avec des vêtements plus couverts chez les femmes<sup>[138]</sup>.

En plus, des résultats similaires ont été observés dans une étude épidémiologique qui ont décrit le statut de la vitamine D dans la population américaine, ayant rapporté que la prévalence de la carence en vit D est faibles de 5 à 9 nmol / L chez le sexe masculin, contrairement au sexe féminin où un lien significative avec le sexe a été décrit <sup>[139]</sup>.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 2. Relation entre le statut vitaminique D et l'âge chez des patients atteint de différents types de cancer

Notre étude a montré que la prévalence de l'hypovitaminose D présente une association significative avec l'âge car toutes les tranches ne sont pas également concernées. La plus forte prévalence est observée chez le groupe dont l'intervalle d'âge est compris entre 40 et 50 ans avec une prédominance féminine. Cela peut s'expliquer par les aspects socioculturels principalement le port de vêtements très couvert qui limite voir empêchent la synthèse cutanée de la vitamine D <sup>[140]</sup>. Suivie par le groupe dont l'âge est compris entre 50 et 60 ans, 60 et 70 ans et 70 et 80 ans. Une prévalence faible chez le groupe dont l'âge est compris entre 30-40ans.

**Tableau XIII:** Etude analytique de l'association ente le statut vitaminique D et l'âge.

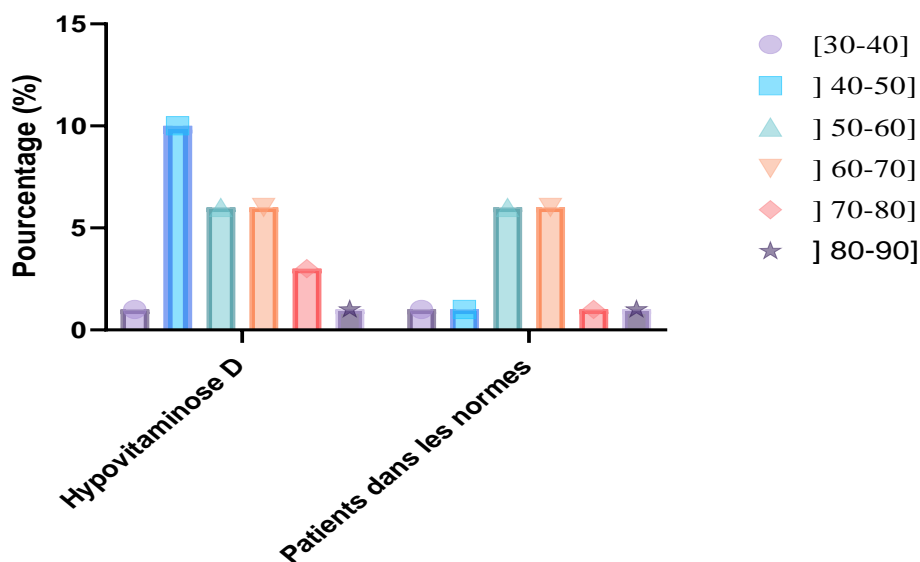
Statuts vitaminique		Hypovitaminose < 24ng/ml	Normal 24-49ng/ml
Tranches d'âge			
[30-40]	Effectif	1	1
	(%)	2,32%	2,32%
]40-50]	Effectif	10	1
	(%)	23,25%	25,58%
] 50-60]	Effectif	6	6
	(%)	13,95%	13,95%
] 60-70]	Effectif	6	6
	(%)	13,95%	13,95%
] 70-80]	Effectif	3	1
	(%)	6,97%	2,32%
] 80-90]	Effectif	1	1
	(%)	2,32%	2,32%
Total	Effectif	27	16
	(%)	62,79%	37,20%

Une comparaison bi-varié entre les catégories d'âge montre que les différences entre le taux de 25(OH)D et l'âge ne sont pas statistiquement significative avec un (**P=0,32**).

Le taux de carence en 25(OH)D augmente avec l'âge 23,25%, 13,95%, 13,95% respectivement pour les tranches d'âge ] 40-50], ] 50-60], ] 60-70], et diminue dans les tranches d'âge [30-40] avec 2,32% et ] 80-90] avec 2,32%.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

Les personnes âgées ont une capacité plus faible à réaliser la photosynthèse cutanée de la vitamine D. leur concentration en pro-vitamine D3 (7-DHC) au niveau cutané est plus faible que les personnes jeunes : un sujet de 70 ans produit quatre fois moins de vitamine D3 qu'un sujet de 20 ans, l'effet défavorable de l'âge sur le statut de la vitamine D pourrait être expliqué par une exposition solaire très faible mais aussi par une consommation faible de cholécalférol via leur alimentation. Nos résultats sont contradictoires aux résultats d'une étude tunisienne descriptive transversale menée sur 109 sujets sains âgés de 18 à 65 ans. L'âge des sujets carencés en vitamines était proche de ceux ayant des taux normaux de vitamine D ( $36,87 \pm 6,61$  versus  $37,63 \pm 3,86$  ans,  $P = 0,65$ ). Ce qui a permis de conclure que l'âge n'était pas un facteur de risque de carence en vitamine D [138].



**Figure 30 :** Taux de vitamine D chez les patients cancéreux selon l'âge.

D'autres études ont mis en évidence la corrélation négative entre l'âge et les taux sériques de vitamine D. Prenant l'étude de [Holick et al, 1989], dans laquelle les concentrations de 25(OH)D ont été mesurées avant et après exposition du corps entier dans une cabine spécialement aménagée émettant un rayonnement entre 260 et 360 nm. Après 24h chez les sujets jeunes le taux de vitamine D est passé de  $2,6 \pm 2,0$  ng/ml à  $30 \pm 10$  ng/ml, alors que chez les personnes âgées, le taux est passé de  $1,5 \pm 1,0$  à  $7,6 \pm 2,6$  ng/ml. Ces difficultés à synthétiser la vitamine D lorsque la peau vieillit, ont été confirmées depuis par de nombreux auteurs. [141].

Donc l'âge est considéré parmi les principaux facteurs reconnus comme associé à un risque accru de carence en vitamine D [142].

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 3. Relation entre le taux sérique de la vitamine D et l'exposition au soleil chez les patients non supplémenté en vitamine D :

**Tableau XIV:** Classification des patients selon l'exposition au soleil.

	Patient dans les normes	Patient en hypovitaminose D
<u>Exposition faible</u>	2	22
%	4,6%	51,16%
<u>Exposition moyenne</u>	6	4
%	13,9%	9,30%
<u>Exposition forte</u>	8	1
%	18,7%	2,33%
Total = 43	16	27
% = 100%	37,20%	62,79%

Aucune relation significative a été trouvée entre le taux sérique en 25(OH)D et la fréquence d'exposition au soleil avec ( $P= 0,16$ ). Probablement car la taille de notre échantillon est faible ( $n=43$ ).

Elle passe de 51,16% chez les patients peu exposés à 9,30 % patients ayant une exposition normale, puis à 2,33% chez les patients fortement exposés.

L'exposition solaire dépend de la fréquence, de la durée et du moment de la journée et l'influencé par le mode de vie, comme : la zone d'habitat, le type de logement, la durée passe à l'extérieur du domicile ou du milieu du travail et la pigmentation de la peau <sup>[143]</sup>.

L'exposition au soleil apparait comme le déterminant de l'hypovitaminose D. L'ensevelissement apparait donc comme étant un facteur protecteur contre l'hypovitaminose D.

Les résultats de notre population d'étude montrent que les patients peu exposés aux rayons solaires sont les plus touchés par l'hypovitaminose D soit 51,16%. En effets, les prélèvements ont y lieux principalement entre février et mai, c'est-à-dire entre l'hiver et le

## **PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION**

---

printemps (Les périodes de l'année où les niveaux d'ensoleillement sont faibles, ce qui peut entraîner une baisse des taux sériques de vitamine D). Ces observations rejoignent ce que plusieurs auteurs ont montré dans leurs études en donnant l'exemple d'une étude prospective transversale menée dans le nord Algérien, dont laquelle une dynamique saisonnière des taux sérique de 25(OH)D a été décrite avec un pic durant les mois d'été par rapport aux trois autres saisons : hiver, printemps, automne ( $17,2 \pm 6,2$  contre  $13,4 \pm 4,7$  ng/mL) avec un  $p < 0,0001$ <sup>[144]</sup>.

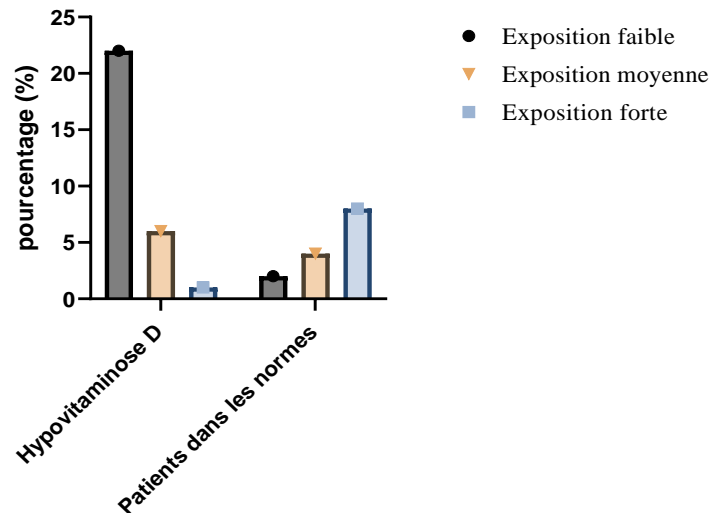
Dans une enquête prospective ayant touchée 232 sujets d'Afrique de l'Est, il a été rapporté que la faible exposition aux rayons solaires influençait le statut de la vitamine D avec une faible synthèse cutanée. [Allali et al, 2009] ont également retrouvé qu'une exposition solaire faible ou un temps inférieur à 30 minutes par jour apparaissait comme un facteur de risque d'hypovitaminose D<sup>[145]</sup>.

Une autre étude a montré que le taux de vitamine D corrélé avec le lieu d'habitation : le taux de 25(OH)D était plus bas chez les femmes saoudiennes vivant dans un appartement que chez les femmes habitant dans une villa ou en zone rurale. Les auteurs ont interrogé les femmes sur le temps passé en dehors de la maison. Le résultat était: La concentration de 25(OH)D était significativement plus basse chez les femmes qui passaient moins de 30 minutes par jour hors de chez elles<sup>[146]</sup>.

Les différences raciales du statut vitaminique D ont été largement exploitées dans de nombreuses études. [Egan et al, 2008], dans une étude Américaine portant sur 395 participants âgés entre 40 et 79 ans, rapportent une prévalence plus importante d'hypovitaminose D chez les noirs par rapport aux blancs (89% vs 62% pour un seuil de 30 ng/ml)<sup>[147]</sup>. Donc les peaux pigmentées fabriquent moins de vitamine D, cela peut s'expliquer par le fait que la mélanine qui un pigment responsable de la coloration de la peau et qui absorbe les rayons du soleil entre 290 et 700 nm entre en compétition avec le 7-DHC, pour l'absorption des photons lumineux<sup>[148]</sup>.

En parallèle dans une autre étude réalisée par [Guardia et al, 2008], montrent que la carence en vitamine D était significativement plus élevée dans le groupe des personnes de couleur comparativement à ceux dont la peau est claire<sup>[149]</sup>.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 31:** Statut vitaminique D selon l'exposition aux rayons solaire

#### 4. Relation entre le taux sérique de la vitamine D et le style vestimentaire (port du voile) chez des patients atteints de différents types de cancer

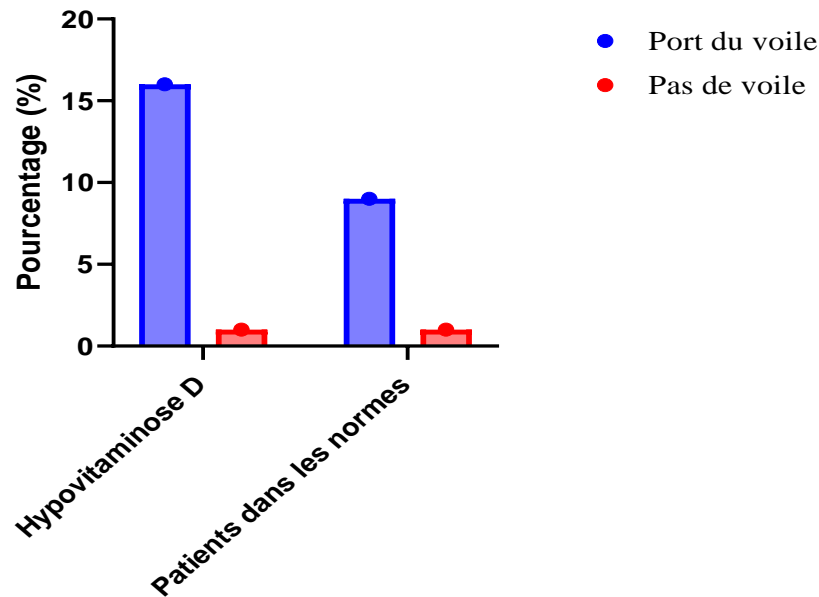
**Tableaux XV :** Etude analytique de l'association entre statut vitaminique D et le style vestimentaire (port du voile).

Statut vitaminique D		Hypovitaminose < 24ng/ml	Normal 24-49ng/ml
Oui	Effectif	16	9
	(%)	59,25%	33,33%
Non	Effectif	0	2
	(%)	0%	7,04%

Aucune relation significative n'a été retrouvée entre le statut vitaminique D et le port du voile ( $p=0,80$ ).

Dans notre série d'étude 59,25% des femmes portant le voile présentent une hypovitaminose D, alors qu'une seule femme non voilée ne présentait une hypovitaminose D.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 32:** Statut vitaminique D des patientes cancéreuses déficitaires selon le style vestimentaire.

Le pourcentage de femmes non voilées dans notre échantillon est trop faible (2,32%) pour établir une association forte et définitive avec le statut en vitamine D. Cependant, l'influence significative du style vestimentaire n'est pas surprenante et a déjà été suggérée dans plusieurs études <sup>[144]</sup>.

On souligne une carence en vitamine D chez les femmes voilées, ce qui a aussi été retrouvé dans une étude marocaine concernant des femmes de 24 ans à 65ans portant des vêtements dans la région du grand Casablanca <sup>[150]</sup>.

Une autre étude tunisienne ayant sélectionné 389 personnes âgées de 20 à 60 ans dans un quartier urbain de Tunis entre Janvier et Mars 2002. 67% étaient des femmes dont 29% portaient un voile. Dans cette étude l'hypovitaminose était définie  $< 37,5$  nmol/l soit 15ng/ml et le déficit  $< 25$  nmol /l soit 10 ng/ml. L'hypovitaminose concernait 47,6% du groupe et 18,5% étaient en déficit, l'hypovitaminose a par contre été observée chez 70,5% ses femmes voilées <sup>[151]</sup>. Cela signifié que le port des vêtements couvrants est considéré comme un facteur de risque d'hypovitaminose.



## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 5. Relation entre le taux sérique de la vitamine D et le régime alimentaire chez la population étudié

**Tableau XVI :** Relation entre le taux sérique de la vitamine D et la consommation alimentaire.

Statut vitaminique D		Hypovitaminose D < 24,9	Norme [24,9-49,41]	Total
Régime alimentaire				
Riche en vitamine D	Effectif	8	10	18
	(%)	18,60%	23,25%	41,86%
Pauvre en vitamine D	Effectif	19	6	25
	(%)	44,19%	13,95%	58,14%
Total	Effectif	27	16	43
	(%)	62,79%	37,20%	100%

Notre population ne présente aucune corrélation entre le régime alimentaire à base de vitamine D et l'hypovitaminose D et le cancer ( $P= 0,4$ ). Des apports très faibles en vitamine D sont retrouvés chez 44,19% des patients carencés.

Les sources alimentaires naturelles de vitamine D sont limitées, de très grandes quantités se trouvent dans les poissons gras qui sont très peu consommés dans notre population, [Laissaoui et Allem, 2016], ont confirmées nos résultats à partir d'une étude sur les habitudes alimentaires d'une population Algérienne en constatant qu'une alimentation trop sucrée est prédominante et les deux éléments présents essentiellement dans chaque repas sont le pain et la pomme de terre <sup>[152]</sup>. Nos résultats corroborent avec les résultats d'une méta-analyse réalisée en mettant en évidence qu'environ 27 000 décès par cancer ont été évités grâce aux politiques d'enrichissement établies en 2017, donc un enrichissement plus

## **PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION**

---

généralisé des aliments à des doses raisonnables pourrait réduire la mortalité par cancer d'environ 10 % en Europe <sup>[153]</sup>.

La prise de supplément en vitamine D est fortement recommandée, afin d'avoir une concentration en vitamine D permettant un bon maintien de nombreux métabolismes, principalement la régulation de la différenciation et la prolifération cellulaire <sup>[154]</sup>. La supplémentation en vitamine D peut inhiber l'apparition et le développement du CCR <sup>[155]</sup>.

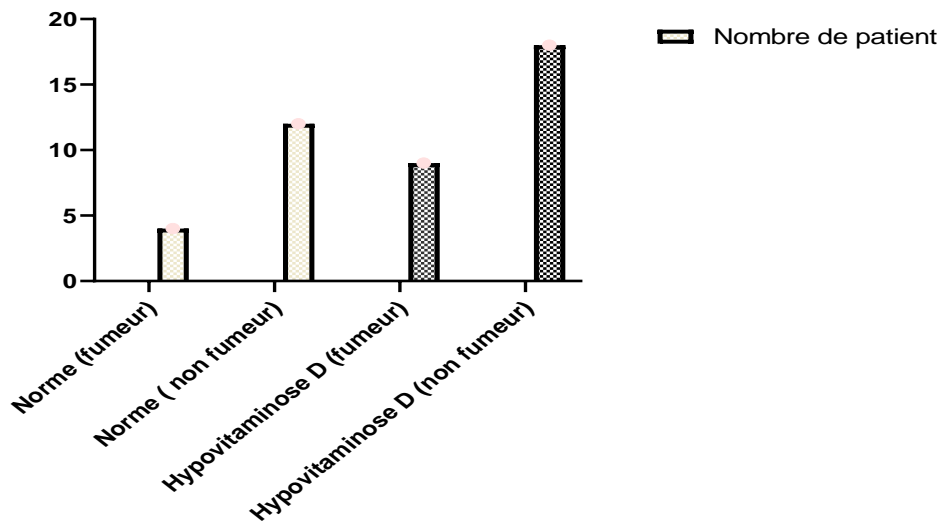
Une étude Britannique a montré que le taux sérique en vitamine D chez les consommateurs de poisson est supérieur à celui des végétariens et végétaliens <sup>[156]</sup>. Cette étude a été soutenue par des résultats obtenus à partir de la recherche d'une corrélation entre l'apport alimentaire et les concentrations sériques de 25(OH)D dans des pays du Moyen-Orient et d'Europe. Ces derniers ont prouvé cette corrélation en expliquant que la consommation des poissons est associée à une augmentation de 14nmol/l en vitamine D pour les hommes, alors que pour les femmes il n'y avait aucune augmentation. De plus, la consommation du lait était associée à des augmentations beaucoup plus faibles des concentrations de 25(OH)D, tandis que la consommation d'œufs et de viandes n'a révélé aucun changement des taux sériques en vitamine D <sup>[157]</sup>.

Selon le rapport de *World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR)* en 2010, la consommation élevée de viande rouge est associée à une augmentation convaincante du risque de cancer colorectal, les produits laitiers diminuent le risque de cancer du côlon distal de 27 % et du rectum de 20 % chez les consommateurs de plus de 250 g de lait par jour en revanche, le fromage a été associé à une augmentation de risque de cancer colorectal avec un niveau de preuve limité <sup>[158]</sup>.

Selon la *Nurse's Health Study*, la consommation de graisses d'origine animale et de matières grasses liées aux produits laitiers a été associée à une augmentation du risque de cancer du sein, mais la consommation totale de matières grasses en elle-même n'a pas été associée à cette augmentation du risque, ce qui suggère que d'autres constituants des produits laitiers sont souvent incriminés dans la genèse des cancers du sein <sup>[159]</sup>.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 6. Relation entre le taux sérique de la vitamine D et la consommation du tabac chez la population étudié



**Figure 33:** Relation entre les patients fumeur et non-fumeur et le taux sérique de 25(OH)D .

Aucune relation significative n'a été trouvée entre la consommation du tabac et le taux sérique en vitamine D dans notre étude ( $P=0,4$ ).

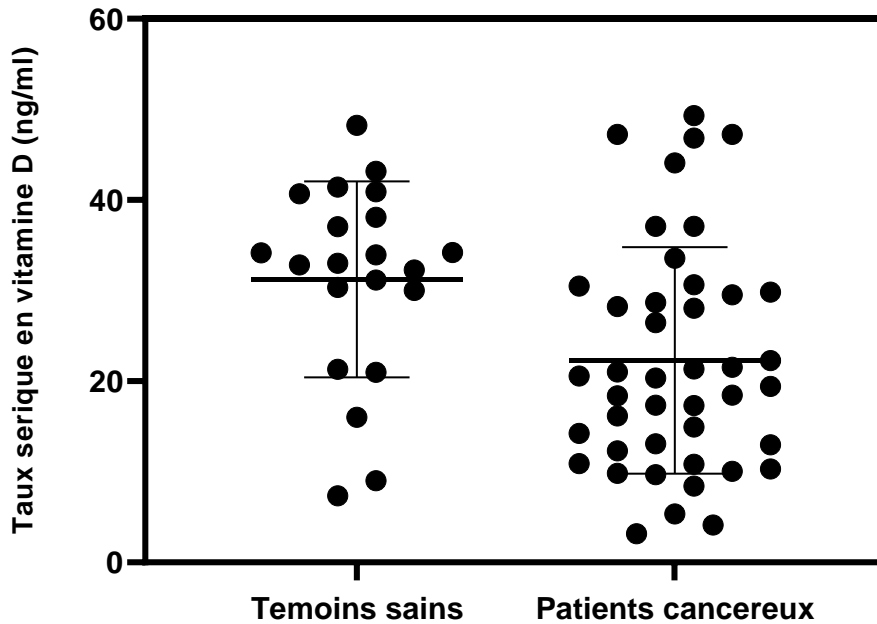
Une étude grecque a montré une forte corrélation entre le taux sérique de 25(OH)D et le tabac avec  $p < 0,001$  chez les fumeurs avec une prévalence élevée de carence en vitamine D par rapport au non-fumeur<sup>[160]</sup>. Dans une étude chinoise il a été constaté une hypovitaminose D chez les fumeurs<sup>[161]</sup>. Une étude transversale plus récente aux États-Unis a confirmé que le tabagisme actif ou passif chez les deux sexes est significativement associé à un risque accru de déficit en vitamine D<sup>[162]</sup>.

Les résultats de notre étude sont contradictoires aux études épidémiologiques en raison de la taille de l'échantillon (43 individus) et comptant 62,78% de femmes. La population Algérienne est très conservatrice en ce qui concerne la consommation du tabac chez les femmes, donc le tabac n'est pas le principal perturbateur du taux sérique en vitamine D dans notre population d'étude.

Le tabagisme pourrait provoquer le vieillissement cutané ce qui diminue la synthèse de la vitamine D, et peut perturber l'apport alimentaire en vitamine D, perturbation du métabolisme de la vitamine D à partir d'un dysfonctionnement tubulaire rénal et la dérégulation des gènes par inhibition de l'activité du CYP27A1<sup>[163]</sup>.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 7. Relation entre le taux sérique en vitamine D et le cancer chez les patients non supplémenté



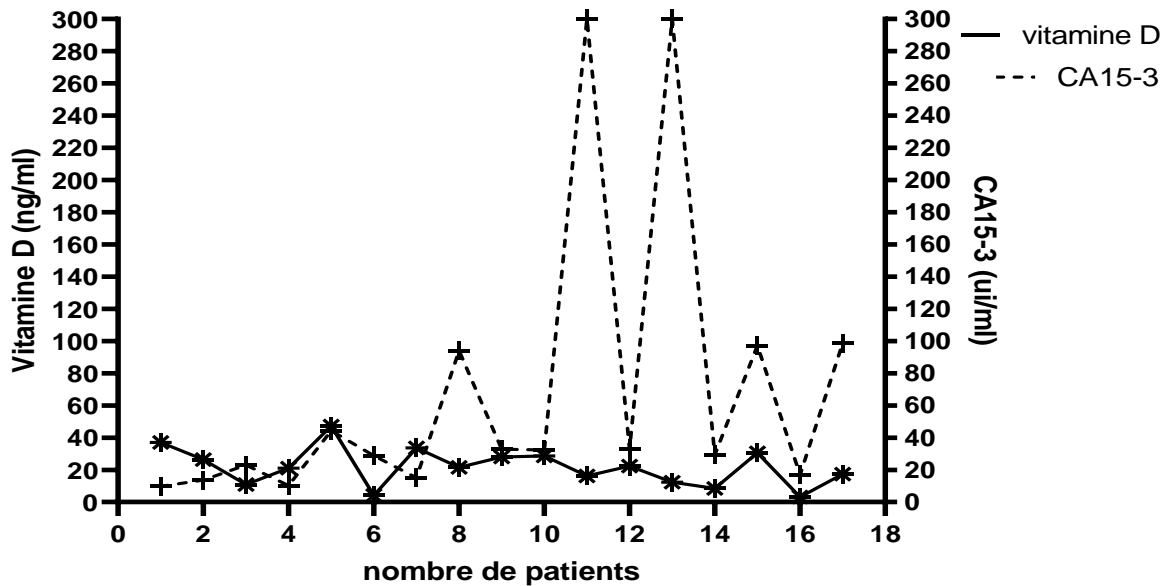
**Figure 34 :** Evaluation des taux sériques de la vitamine D chez les patients cancéreux et les témoins.

Le grand nombre d'étude sur le rôle anticancéreux de la vitamine D et les résultats étonnant sur le taux sérique de la vitamine D chez les patients cancéreux de notre étude, Nous à conduit à faire une évaluation des taux sériques en vitamine D chez des témoins sain externe et les comparer à celui des malades étudiés.

Le taux de vitamine D et son incidence chez les patients cancéreux est mentionnée précédemment. Les résultats trouvés lors de la recherche d'une corrélation entre le taux vitaminique D et le cancer du sein, de la prostate et colon sont insignifiants. Pour cela on s'est dirigé vers le coté moléculaire (vitamine D et marqueurs tumoraux) afin d'obtenir des résultats plus clair.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 7.1 Vitamine D et cancer du sein



**Figure 35:** Relation entre le taux sérique en vitamine D et en CA15-3 chez les patients ayant le cancer du sein.

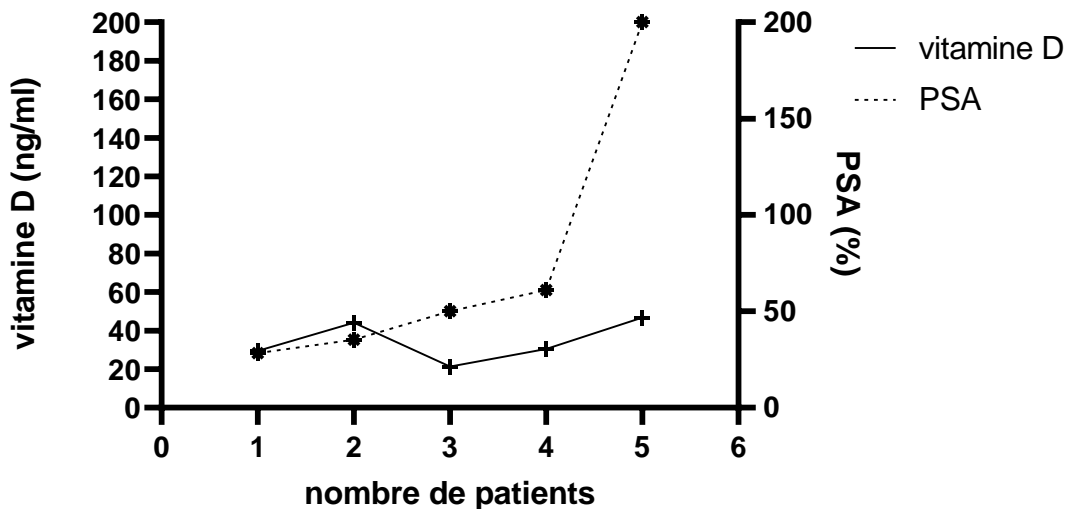
Une relation de corrélation directe entre le taux sérique en vitamine D et le CA15-3 est prouvée avec un seuil de signification de ( $p=0,04$ ), Quand le taux sérique en vitamine D est au-dessous des normes [24,4-49,9ng/ml] l'expression de CA15-3 est au-dessus des normes (<25UI/ml).

En effet, dans notre population d'étude, nous avons montré que le risque du cancer du sein exploré par le taux de CA15.3 croît considérablement avec la baisse de taux sérique de 25(OH)D. Nos résultats sont en accord avec les résultats de nombreuses études. En effet, dans une autre étude il a été rapporté une association inverse, une concentration sérique élevée de 25(OH)D due à l'exposition au soleil et à un apport alimentaire supérieur à 400 UI par jour de supplément en vitamine D réduisait le risque de cancer du sein et sa récurrence [164]. Des résultats similaires rapportés par **Shekarriz-Foumani et al** qui a constaté que le déficit sérique en 25(OH)D était très répandu parmi les néoplasmes du cancer du sein [165].

Dans une méta-analyse menée aux États-Unis, deux épidémiologistes ont des femmes en fonction de leur imprégnation vitaminique D. Ils ont montré que le taux de femmes atteints du cancer du sein avec un taux sanguin de calcidiol inférieur à 12,8 nmol/ml était significativement élevé. L'étude conclut que les femmes ayant un taux de calcidiol supérieur à 52 nmol/L ont un risque moindre de 35% de développer un cancer du sein [166].

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 7.2 Vitamine D et cancer de prostate



**Figure 36** : Relation entre le taux sérique en vitamine D et en PSA chez les patients atteints du cancer de la prostate.

Les résultats trouvés montrent la relation direct ( $P= 0,02$ ) entre le taux sérique en vitamine D et le taux de PSA chez les patients non supplémentés en vitamine D. L'ensemble des patients atteints du cancer de la prostate présentaient un taux de PSA dans les normes ( $> 11\%$ ) et un taux sérique en vitamine D dans les normes ; variant entre 29,52 et 46,83 ng/ml.

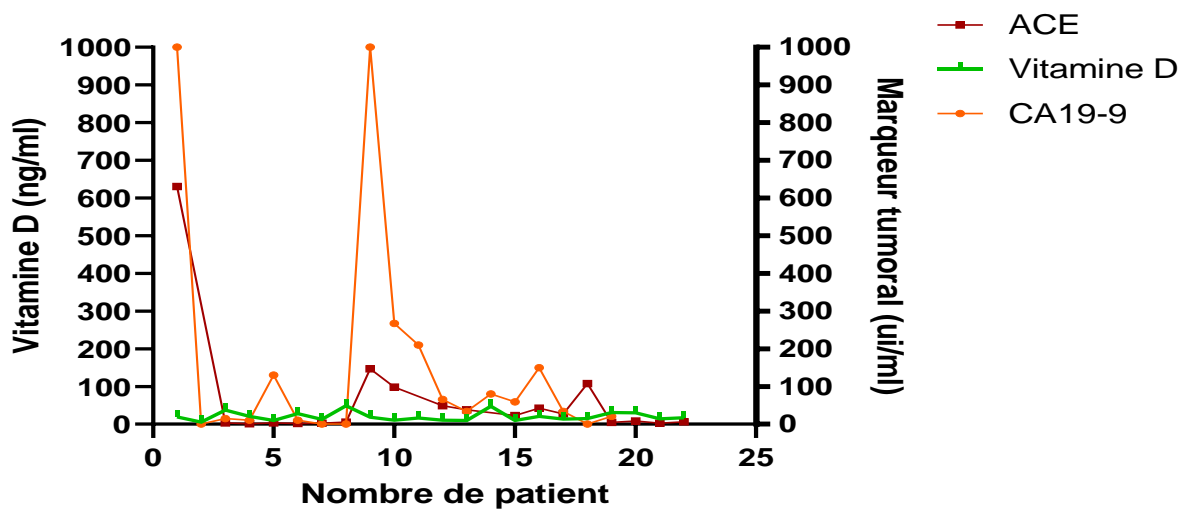
Les résultats ci-dessus montrent que les patients ayant des taux circulants de vitamine D dans les normes ou plus élevés pourraient avoir un risque réduit de cancer de la prostate, Cela signifie qu'il existe une relation inversement proportionnelle entre les taux de vitamine D et le cancer de la prostate.

Nos résultats sont étayés par des preuves issues d'études épidémiologiques prospectives. Une méta-analyse réalisée par **Jiang et al** à établie des résultats portant sur le taux sérique en 25(OH)D et sont associés au risque de cancer de la prostate<sup>[167]</sup>. Dans une autre étude il a été rapporté que l'effet antiprolifératif de la 25D3 pourrait avoir un éventuel impact sur les cellules cancéreuses de la prostate par <sup>[168]</sup>.

Des recherches sur les processus cellulaires dans les métastases tumorales ont bien mis en évidence le rôle de la vitamine D dans les cellules cancéreuses de la prostate en induisant l'hypométhylation spécifique du gène impliqué dans la résistance à la vitamine D <sup>[169]</sup>. En revanche, certaines études n'ont pas trouvés un lien de causalité entre la vitamine D et le cancer de la prostate <sup>[170]</sup>.

## PARTIE PRATIQUE : RESULTATS ET DISCUSSION

### 7.3 Vitamine D et cancer du côlon



**Figure 37 :** Relation entre le taux sérique en vitamine D et en CA19-9 et ACE chez les malades atteints du cancer colorectal.

La relation entre CA19-9 et l'hypovitaminose D est considérablement significative avec ( $P= 0,02$ ). Par contre aucune relation n'a été trouvée entre l'hypovitaminose D et l'ACE.

Nos résultats sont prouvés par des études épidémiologiques sur la relation entre la vitamine D et le cancer colorectal. **Ng et al** ont trouvé chez des patients atteints du cancer colorectal que : 82 % des patients sont en hypovitaminose D, 50 % sont en carence vitaminique D et Seuls 10 % des patients avaient des taux plasmatiques de 25(OH)D  $\geq 33$  ng/mL <sup>[170]</sup>.

D'autres études soutiennent nos résultats en s'appuyant sur l'importance du rôle de la vitamine D dans le cancer colorectal. En Chine **Bu et al** déclare que la carence en vitamine D est étroitement liée à l'incidence élevée du CCR <sup>[155]</sup>. Des recherches ont démontré que la dérégulation des voies de signalisation et l'identification de certains gènes liés à la vitamine D contribue à la pathogenèse du CCR avec une capacité pronostique <sup>[156]</sup>.

Une méta-analyse concernant les études cas-témoins a révélé que l'apport alimentaire en vitamine D était associée de manière significative à un risque plus faible de CCR <sup>[171]</sup>.

## CONCLUSION

---

Les connaissances concernant le métabolisme de la vitamine D ont beaucoup évolué ces dernières années comme en témoigne le nombre très important de publications récentes sur le sujet.

Actuellement, la vitamine D ne peut plus être considérée comme étant uniquement nécessaire à la prévention du rachitisme et de l'ostéomalacie. De nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur de son rôle protecteur quant à la santé publique, en incluant ainsi les différents cancers tels que : le cancer mammaire, prostatique et colorectal, etc. dont la prévention est aujourd'hui un enjeu de taille pour la santé.

À la lumière de nos résultats, nous avons constaté dans notre étude prospective, que 62,79% de nos patients cancéreux présentent une hypovitaminose D avec une prédominance féminine. Alors que 37,20% présentent des taux normaux en vitamine D. Il est à signaler l'existence d'une relation direct entre l'exposition solaire, le statut en vitamine D et l'incidence de plusieurs cancers.

Dans notre étude nous avons démontré que même dans un pays bien ensoleillé comme le nôtre, la prévalence de l'hypovitaminose D est très élevée. Cela veut dire en d'autres termes que ce phénomène ne touche pas uniquement les pays peu ensoleillés. Ce phénomène n'est pas lié uniquement à l'ensoleillement mais à d'autre facteur tels que : Protection excessive contre les rayons solaires, style vestimentaire, régime alimentaire pauvre en vitamine D et autres caractéristiques sociodémographiques.

En conclusion, Nos résultat poussent à croire que la déficience en vitamine D favorise la prolifération des différents types de cancers et en particulier : cancer du sein, de la prostate et du colon.

Nous proposons certaines recommandations :

- Apporter une grande attention au statut vitaminique D de la population Algérienne par des campagnes de sensibilisation et d'information nationales.
- Réévaluer les apports journaliers en vitamine D en tenant compte de l'âge, du sexe et de la saison.
- Engager d'autres études prospectives à plus grande échelle et sur une plus longue durée afin d'avoir une idée plus précise sur la relation entre l'hypovitaminose D et différentes pathologies, pour établir des méthodes thérapeutiques à base de vitamine D.
- Mener des recherches plus approfondies sur les facteurs génétiques et environnementaux influençant sur le statut vitaminique D.



## ANNEXES

### Annexe I : Les principales sources de vitamine D en leur teneur en UI pour 100 g.

Vitamine D	Sources	Teneur en vitamine D (en UI pour 100g)
Ergostérol (Vitamine D2)	Champignons sécher au soleil, exp : le champignon Shiitaka séché	800–1600 UI
	le champignon Shiitake crus	100 UI
Cholécalciférol (Vitamine D3)	Huile de foie de morue	200 000 UI
	Hareng (thon sauvage)	1250 UI
	Saumon	650 UI
	Anguille de mer	520 UI
	Huitres	400 UI
	Sardine	300 UI
	Margarine	300 UI
	Jaune d'œuf	220 UI
	Thon	200 UI
	Chocolat noir (40% cacao)	200 UI
	Flétan	200 UI
	Foie de veau	130 UI
	Sole	80 UI
	Beurre	50 UI
	Maquereau	40 UI
Lait entier	30 UI	
Fromage	20 UI	

## ANNEXES

### Annexe II : Besoin physiologique en vitamine D.

Age	UI /jour
Nourrissons	800 UI
1-3 ans	1000 UI
4-12 ans	800 UI
13-19 ans	1000 UI
Adulte	800 UI + 1g Ca
Sujet âgé >70 ans	1000 UI + 1.2g Ca
Grossesse et lactation	1500 UI

### Annexe III: les marqueurs tumoraux et leurs spécificités

Marqueurs tumoraux	Spécificité
ACE	joue un rôle dans les contacts cellulaires, l'adhésion à la matrice extracellulaire, la régulation de la croissance cellulaire et l'acquisition de phénotype métastatique (62). L'expression dérégulée de plusieurs membres de la famille de l'ACE est un événement précoce de la cancérogenèse colique, sa production par les cellules tumorales dans les carcinomes du colon, du sein, du pancréas, de l'ovaire est un pronostic de la tumorigénèse et des métastases (63)
AFP	Est sécrétée avant le développement du fœtus jusqu'à sa naissance, Sa concentration sérique diminue rapidement après l'accouchement et sa synthèse est inhibée après la naissance (63). Il est exprimé par les cellules tumorales dans les carcinomes hépatocellulaires et les cancers du testicule (67). Une chute trop lente de l'AFP dans les tumeurs testiculaires prédit un non succès de la chimiothérapie (61)
CA19-9	Est un ligand de l'E-sélectine (63). Il est l'indicateur majeur dans les adénocarcinomes pancréatiques et du colon (67). Il permet l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire et la dissémination hématogène des cancers exprimant cet antigène (62).
CA15-3	Est un antigène de différenciation de l'épithélium mammaire produit du gène MUC 1 (68), il est exprimé dans l'adénocarcinome mammaire. IL est utilisé pour présumer l'évolution de la maladie et l'efficacité thérapeutique en phase métastatique mais il n'est pas défini comme un élément de dépistage des cancers du sein (67).
CA125	Est un marqueur sérique circulant dans le cas d'un adénocarcinome ovarien (67), il est connu pour le rôle de suppresseur de réponse immunitaire anti-tumorale (64). Le CA125 est un indicateur de résistance ou de sensibilité à la chimiothérapie (61).
PSA	Il est sécrété par les cellules épithéliales de la prostate, et retrouver dans la circulation sous deux forme : PSA total (forme liée à des inhibiteurs endogènes) et PSA libre (64).Il est utilisé pour le dépistage d'un cancer de prostate, un taux élevé de PSA fait craindre une atteinte tumorale et il est peu probable que le cancer soit limité à la prostate (61)

# ANNEXES

## Annexe IV : les principaux sites de stockage de la vitamine D

	Vitamine D (UI)	25 (OH) D (UI)	Total
Tissu adipeux	<b>6960</b>	<b>1763</b>	<b>8723</b>
Muscle	<b>1527</b>	<b>1055</b>	<b>2581</b>
Foie	<b>168</b>	<b>214</b>	<b>382</b>
Sérum	<b>271</b>	<b>1559</b>	<b>1830</b>
Autre	<b>571</b>	<b>578</b>	<b>1149</b>
<b>Total</b>	<b>9496</b>	<b>5169</b>	<b>14665</b>

## Annexe V : Questionnaire

**Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte contre le Cancer (C.A.C).BLIDA**  
**Service Laboratoire Central**  
**Chef de service : Pr Bouchedoub**

**Fiche de renseignements pour le dosage de la vit D, des marqueurs tumoraux et des hormones**

- Nom :.....
- Prénom :.....
- Service:.....
- Groupage :.....
- Age :.....
- Sexe :.....
- Origine :.....
- Pathologie suspectée ou confirmée : .....
- Renseignements cliniques :  asthénie  douleur abdominal  anémie  
 Constipation  diarrhée  vertige  stress  ostéalgie  
 Myalgie  arthralgie  amaigrissement  obésité  
 Douleur dorsale      Autre :.....
- Antécédents personnels : .....
- Autres maladies sous-jacentes : .....
- Grossesse / nmb.....       tabagisme
- Transfusion : .....
- Alimentation : les habitudes alimentaires : consommation de
- °Viande rouge : riche / moyenne / pauvre      °œuf : faible/ moyenne/ excessive
- ° Sel : faible/ moyenne / excessive      °Friture : faible / moyenne / beaucoup
- °sucre : peu / moyenne / excessive      °gras : faible / moyenne / excessive
- °lait : faible / moyenne / excessive      °Farine blanche : faible / moyenne / excessive
- Durée d'exposition aux rayons solaires
- Faible       moyenne       forte
- Antécédents familiaux : .....
- Eventuel traitement en cours : .....
- Médical : .....
- Prise de vit D       avant chimio       après chimio
- Chirurgical : .....
- Chimiothérapie       radiothérapie
- **Paramètres à doser :**
- marqueurs : .....
- vitamine D : .....

*Blida 1*

# ANNEXES

## Annexe VI : Matériels consommables et appareillage

### Les réactifs



# ANNEXES



Micropipettes



Tubes secs



Tubes de transfert en plastique



Centrifugeuse (MEGAFUGE16)

# ANNEXES

---



Cobas e 411



## ANNEXES

**Annexe VII : Les réactifs des paramètres dosé, Calibrateur, leur appareillage ainsi que les principes analytique**

<b>Dosage d'hormone</b>	<b>Principe analytique</b>	<b>Nom de la trousse des réactifs</b>	<b>Calibrateur</b>	<b>Automate</b>	<b>Fabriquant</b>
<b>25 (OH) D</b>	Electrochimiluminescence immunoassay (ECLIA, Tech. Compétitive)	Elecsys Vitamin D total II	Calset Vitamin D total III	Cobas® e 411	Roche diagnostics
<b>Dosage des facteurs tumoraux</b>					
<b>ACE</b>	Electrochimiluminescence immunoassay (ECLIA, Tech. ELISA-sandwich)	Elecsys CEA	Calset ACE Calibrateur liquide en matrice protéique	Cobas® e 411	Roche diagnostics
<b>CA15.3</b>	Electrochimiluminescence immunoassay (ECLIA, Tech. ELISA-sandwich)	Elecsys CA 15-3 II	Calset CA 15-3 II Calibrateur liquide à base de sérum humain	Cobas® e 411	Roche diagnostics
<b>CA19.9</b>	Electrochimiluminescence immunoassay (ECLIA, Tech. ELISA-sandwich)	Elecsys CA 19-9	Calset CA 19-9 Lyophilisats à base de sérum humain	Cobas® e 411	Roche diagnostics
<b>PSA</b>	Electrochimiluminescence immunoassay (ECLIA, Tech. ELISA-sandwich)	Elecsys PSA Total II	Total PSA G2 CS Elecsys V3	Cobas® e 411	Roche diagnostics

## REFERENCES

---

- [1] **Tuckey, R. C., Cheng, C. Y., & Slominski, A. T. (2019)**. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 186, 4-21.
- [2] **Dzik, K. P., & Kaczor, J. J. (2019)**. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *European journal of applied physiology*, 119(4), 825-839.
- [3] **De Jaeger, C., & Chérin, P. (2010)**. Vitamine D: effets sur la santé. Recommandations de bon usage. *Médecine & Longévité*, 2(4), 182-199.
- [4] **Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019)**. Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*, 60(3), 237-244.
- [5] **Benmahdi, L., Dahim, F. A., Fadlallah, T. M., Lachibi, S., Bekki, N., & Benhadj, A. (2021)**. Article original Qu'en est-il de la prévalence du cancer et de sa prise en charge à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran en 2020.
- [6] **Zmijewski, M. A. (2019)**. Vitamin D and human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 145.
- [7] **Jeon, S. M., & Shin, E. (2018)**. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & molecular medicine*, 50(4), 1-14.
- [8] **Gaillard, O., & Desbène, C. (2013)**. Caractéristiques immunoanalytiques des vitamines D (formes 25 (OH) D et 1, 25 (OH) 2D). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(1), 84-90.
- [9] **Shadouh, C. (2021)**. " Évaluation de l'efficacité des questionnaires prédictifs du statut vitaminique D". Mémoire, y compris stage professionnalisant [BR]-Séminaires méthodologiques intégratifs [BR]-Mémoire. Liège Université, Belgique.
- [10] **Molin, A. (2019)**. Etude des causes génétiques de dérégulation du métabolisme de la vitamine D. Doctoral dissertation. Normandie Université, France.
- [11] **Benkaddour, R. (2020)**. Etude cas-témoins: VPPB et Vitamine d. Diplôme docteur en médecine. Université Mohammed V de Rabat, Maroc.
- [12] **Deschasaux, M. (2016)**. Vitamine D: statut, polymorphismes génétiques, risque de cancer et modulation par des facteurs individuels. Doctoral dissertation. Université Sorbonne, Paris.
- [13] **Fitzpatrick, T. B. (1988)**. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of dermatology*, 124(6), 869-871.
- [14] **Khan, M. U., Gautam, G., Jan, B., Zahiruddin, S., Parveen, R., & Ahmad, S. (2022)**. Vitamin D from Natural Sources: Hope for the Future. *Phytomedicine Plus*, 100248.



## REFERENCES

---

- [15] **Bouvard, B., Annweiler, C., Sallé, A., Beauchet, O., Chappard, D., Audran, M., & Legrand, E. (2010).** Les effets extra-osseux de la vitamine D: faits, questions et controverses. *Revue du rhumatisme*, 77, A18-A25.
- [16] **Lopez, A. G., Kerlan, V., & Desailoud, R. (2021).** Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Annales d'Endocrinologie*, 82(1), 43-51).
- [17] **Smith, R. G. (2021)** Estimation ou Mesure? Quel est le véritable Effet de la Vitamine D sur le COVID-19?.
- [18] **El Hajj, C. (2019).** Effet de la vitamine D sur les marqueurs métaboliques et la fonction musculaire: étude chez des sujets libanais âgés, normo-pondéraux ou obèses. Université Clermont Auvergne. France.
- [19] **Wacker, M., & Holick, M. F. (2013).** Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*, 5(1), 51-108.
- [20] **Cuppari, L., Lopes, M. G. G., & Kamimura, M. A. (2011).** Vitamin D biology: from the discovery to its significance in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*, 21(1), 113-116.
- [21] **Tsiaras, W. G., & Weinstock, M. A. (2011).** Factors influencing vitamin D status. *Acta Dermato Venereologica*, 91(2), 115.
- [22] **Landrier, J. F. (2014).** Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 245-251.
- [23] **Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., ... & Shapses, S. A. (2011).** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), 53-58.
- [24] **Terrien, P. (2020).** Besoins en vitamine D au cours de la grossesse. Application à la comparaison des prescriptions de vitamine D dans la région Nord et la région Sud de la France.
- [25] **Hossein-nezhad, A., & Holick, M. F. (2013, July).** Vitamin D for health: a global perspective. In *Mayo clinic proceedings* (Vol. 88, No. 7, pp. 720-755). Elsevier.
- [26] **Monnier, L., & Colette, C. (2016).** La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode?. *Médecine des maladies Métaboliques*, 10(3), 210-218.

## REFERENCES

---

- [27] **Herrmann, M., Farrell, C. J. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017).** Assessment of vitamin D status—a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(1), 3-26.
- [28] **Mallet, E. (2014).** Vitamine D. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 27(1), 29-38.
- [29] **Kim, Y., & Je, Y. (2014).** Vitamin D intake, blood 25 (OH) D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 110(11), 2772-2784.
- [30] **Idrissi, A., Eljadi, H., Abainou, L., Elhadri, S., Meftah, A., & Baizri, H. (2020, September).** Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 81, No. 4, p. 416). Elsevier Masson.
- [31] **Guilland, J. C. (2015).** La vitamine D (Coll. Professions santé). Lavoisier.
- [32] **Marziou, A. (2021).** Effet combiné de l'exercice physique et de la vitamine D en prévention tertiaire sur des souris c57bl/6j soumises à un régime riche en graisse et en sucre: aspects métaboliques de l'obésité et des désordres associés (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).
- [33] **Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Kaneko, I., Haussler, C. A., Hsieh, D., Hsieh, J. C., & Jurutka, P. W. (2013).** Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified tissue international*, 92(2), 77-98.
- [34] **Souberbielle, J. C., Maruani, G., & Courbebaisse, M. (2013).** Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*, 42(10), 1343-1350.
- [35] **Benhamou, C. L., Souberbielle, J. C., Cortet, B., Fardellone, P., Gauvain, J. B., & Thomas, T. (2015).** La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIIO. *Presse Med*, 40(7/8), 673-82. EXTRA RENA
- [36] **Courbebaisse, M., Cormier, C. (2014).** Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 267-272.
- [37] **Chanakul, A., Zhang, M. Y., Louw, A., Armbrecht, H. J., Miller, W. L., Portale, A. A., & Perwad, F. (2013).** FGF-23 regulates CYP27B1 transcription in the kidney and in extra-renal tissues. *PloS one*, 8(9), e72816

## REFERENCES

---

- [38] **Philouze, C. (2018)**. Dépistage des altérations précoces de la fonction régionale myocardique par échocardiographie de stress et effet d'une intervention par supplémentation en vitamine D3 dans le diabète de type 2: approche translationnelle (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).
- [39] **Pekkinen, M., Laine, C. M., Mäkitie, R., Leinonen, E., Lamberg-Allardt, C., Viljakainen, H., & Mäkitie, O. (2015)**. FGF23 gene variation and its association with phosphate homeostasis and bonemineraldensity in Finnish children and adolescents. *Bone*, 71, 124-130.
- [40] **Allaire, O. (2013)**. " V vitamine D Utilité clinique du dosage de la vitamine D." Haute Autorité de Santé: 1-42. Apports nutritionnels de référence, Institute of Medicine (IOM), National Academies Press, Washington D.C, 2006.
- [41] **Boultache, L., & Chekoun, T. (2020)**. Vitamine D et diabète de type 2.
- [42] **Briot, K., Audran, M., Cortet, B., Fardellone, P., Marcelli, C., Orcel, P., ... & Roux, C. (2008)**. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983), 38(1), 43-54.
- [43] **Molin, A. (2019)**. Etude des causes génétiques de dérégulation du métabolisme de la vitamine D (Doctoral dissertation, Normandie Université).
- [44] **Olmos-Ortiz, A., Avila, E., Durand-Carbajal, M., & Díaz, L. (2015)**. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients*, 7(1), 443-480.
- [45] **Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014)**. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *Journal of lipid research*, 55(1), 13-31.
- [46] **Girgis, C. M., Clifton-Bligh, R. J., Hamrick, M. W., Holick, M. F., & Gunton, J. E. (2013)**. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine reviews*, 34(1), 33-83.
- [47] **Schlingmann, K. P., Kaufmann, M., Weber, S., Irwin, A., Goos, C., John, U., ... & Konrad, M. (2011)**. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *New England Journal of Medicine*, 365(5), 410-421.

## REFERENCES

---

- [48] **Vogiatzi, M. G., Jacobson-Dickman, E., DeBoer, M. D., & Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. (2014).** Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1132-1141.
- [49] **Landrier, J. F. (2014).** La vitamine D module la biologie du tissu adipeux et de l'adipocyte ; quel impact sur l'obésité « Nutrition, Obésité et Risque Thrombotique », F-13385, Marseille, France.
- [50] **Cadeau, C. (2016).** Prise de complément en vitamine D ou C et risque de cancer du sein dans la cohorte E3N (Doctoral dissertation, Université Paris Saclay (COMUE)).
- [51] **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.
- [52] **Heraud, C. (2016).** La Vitamine D vue à travers le prisme du Marmandais. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux. France
- [53] **Pike, J. W., Meyer, M. B., & Lee, S. M. (2011).** The vitamin D receptor: biochemical, molecular, biological, and genomic investigations. In *Vitamin D* (pp. 97-135). Academic Press.
- [54] **Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Motswaledi, M. H., Ballyram, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2018).** The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *BioMed research international*.
- [55] **Nicolas, S. (2018).** Nouvelle approche en thérapie anti-tumorale: développement de nanovecteurs du calcitriol ciblant les macrophages. Doctoral dissertation. Université de Lyon, France.
- [56] **Pawlowska, E., Wysokinski, D., & Blasiak, J. (2016).** Nucleotide excision repair and vitamin D—relevance for skin cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 372.
- [57] **Pike, J. W., & Meyer, M. B. (2014).** Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144, 5-11.
- [58] **Christakos, S. (2008).** Chapter 36—Vitamin D gene regulation. *Principles of Bone Biology*, 779-794.
- [59] **Hii, C. S., & Ferrante, A. (2016).** The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*, 8(3), 135.

## REFERENCES

---

- [60] **Chen, C., Liu, Q., Zhu, L., Yang, H., & Lu, W. (2013).** Vitamin D receptor gene polymorphisms on the risk of tuberculosis, a meta-analysis of 29 case-control studies. *PloS one*, 8(12), e83843.
- [61] **Deeb, K. K., Trump, D. L., & Johnson, C. S. (2007).** Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature reviews cancer*, 7(9), 684-700.
- [62] **Courbebaisse, M., & Souberbielle, J. C. (2011).** Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations. *Nephrologie & Therapeutique*, 7(2), 118-138.
- [63] **Briot, K., Audran, M., Cortet, B., Fardellone, P., Marcelli, C., Orcel, P., ... & Roux, C. (2008).** Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Medicale*, 38(1), 43-54.
- [64] **Dirks-Naylor, A. J., & Lennon-Edwards, S. (2011).** The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 125(3-5), 159-168.
- [65] **Touvier, M., Deschasaux, M., Montourcy, M., Sutton, A., Charnaux, N., Kesse-Guyot, E., ... & Souberbielle, J. C. (2014).** Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1196-1203.
- [66] **White, J. H., Salehi-Tabar, R., Dimitrov, V., & Bouttier, M. (2018).** Diverse Mechanisms of Transcriptional Regulation by the Vitamin D Receptor. *Vitamin D*, 175-187.
- [67] **Coxam, V. (2013).** Vitamine D et métabolisme phosphocalcique. In Journées GLN: La vitamine D, vitamine ou hormone?.
- [68] **Taqarort, N., & Chadli, S. (2020).** Vitamine D et risque des infections respiratoires aiguës: grippe et COVID-19. *Nutrition clinique et métabolisme*, 34(3), 211-215.
- [69] **Wei, R., & Christakos, S. (2015).** Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*, 7 (10), 8251-8260.
- [70] **Ao, T., Kikuta, J., & Ishii, M. (2021).** The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules*, 11(11), 1624.
- [71] **Martens, P. J., Gysemans, C., Verstuyf, A., & Mathieu, C. (2020).** Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*, 12(5), 1248.
- [72] **Viard, J. P. (2015).** Vitamine D et pathologies infectieuses. *Médecine Nucléaire*, 39(5), 430-434.
- [73] **Aldekwer, S. (2021).** Caractérisation des effets immunomodulateurs et antiprolifératifs de la vitamine D: impact in vitro et in vivo dans un modèle d'adénocarcinome mammaire. Doctoral dissertation. Université Clermont Auvergne, France.

## REFERENCES

---

- [74] **Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020)**. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 12(7), 2097..
- [75] **Cantorna, M. T., Snyder, L., Lin, Y. D., & Yang, L. (2015)**. Vitamin D and 1, 25 (OH) 2D regulation of T cells. *Nutrients*, 7(4), 3011-3021.
- [76] **Bishop, E., Ismailova, A., Dimeloe, S., Hewison, M., & White, J. H. (2021)**. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR plus*, 5(1), e10405.
- [78] **Aguilar, E. G., & Murphy, W. J. (2018)**. Obesity induced T cell dysfunction and implications for cancer immunotherapy. *Current opinion in immunology*, 51, 181-186.
- [79] **Houillier P. (2008)**. Physiologie des parathyroïdes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Endocrinologie-Nutrition*, 10-011-C-10.
- [80] **Khundmiri, S. J., Murray, R. D., & Lederer, E. (2016)**. PTH and Vitamin D. In: Terjung R, ed. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc, 561-601.
- [81] **Deschasaux, M. (2016)**. Vitamine D: statut, polymorphismes génétiques, risque de cancer et modulation par des facteurs individuels (Doctoral dissertation, Université Sorbonne Paris Cité).
- [82] **Hmami, F., Oulmaati, A., Amarti, A., Kottler, M. L., & Bouharrou, A. (2014)**. Surdosage ou hypersensibilité à la vitamine D?. *Archives de Pédiatrie*, 21(10), 1115-1119.
- [83] **Couchourel, D. (2006)**. Rôle des androgènes dans la réabsorption rénale du calcium.
- [84] **Azzoug, S., Chentli, F. (2019)**. Le déficit en vitamine D. Algérie : office des publications universitaires
- [85] **Amstutz, V., Cornuz, J., Krieg, M. A., & Favrat, B. (2011)**. Vitamine D: actualité. *Rev Med Suisse*, 7, 0-0.
- [86] **Dominguez, L. J., Farruggia, M., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021)**. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*, 11(4), 255.
- [87] **Caccamo, D., Ricca, S., Currò, M., & Ientile, R. (2018)**. Health risks of hypovitaminosis D: a review of new molecular insights. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 892.
- [88] **Vidailhet, M., & Mallet, É. (2013)**. La vitamine D en pédiatrie. *La Presse Médicale*, 42(10), 1383-1390.
- [89] **Santé Garabédian, M. (2011)**. HYPERCALCÉMIES DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT EN DEHORS DES HYPERPARATHYROÏDIÉS. In *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant* (pp. 75-85). Med SciPubli, Lavoisier Paris.

## REFERENCES

---

- [90] **Boujard, D., Anselme, B., Cullin, C. & Raguénès-Nicol, C. (2015).** Biologie cellulaire et moléculaire. France : DUNOD.
- [91] **Adjailia, H. (2018).** Facteurs de risque nutritionnel de cancer du sein. Master en science alimentaire. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. Algérie.
- [92] **Bennatia, I., Bouazza, N. (2017).** Cancer mammaire et la mutation BRCA1. Master en Biologie. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. Algérie
- [93] **Even, K. (2012).** Développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein. Doctoral dissertation. Aix-Marseille université, France.
- [94] **Chikouche, A. (2021).** Les marqueurs tumoraux en pratique courante. *Batna J Med Sci*, 8(2), 128-35
- [95] **Laib, N., Abdelaziz, D., & Recherche, H. E. (2019).** Etude clinico-biologique et évaluation des marqueurs tumoraux de cancer du sein. Doctoral dissertation. Université de Jijel, Algérie.
- [96] **Perrier, A., Hainaut, P., Lamy, P. J., Guenoun, A., Nguyen, D. P., Guerber, F., ... & Boissan, M. (2022).** Utilisation clinique et évolution des biomarqueurs circulants à l'ère de l'oncologie personnalisée: des marqueurs protéiques aux scores clinicobiologiques. *Bulletin du Cancer*.
- [97] **Hadjarab, F., bouzid, K. (2019).** Marqueurs tumoraux : Utilité en cancérologie et en pratique clinique. *El Hakim*, 4(17), 40-48.
- [98] **Mahcene, A., Boudiar, C. (2015).** Etude de quelques marqueurs tumoraux des cancers digestifs (pancréas, foie, voie biliaires). Master en Biologie. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie
- [99] **Black, C., & da Silva Costa, F. (2018).** Biomarker immunoassays in the diagnosis of preeclampsia: calculating the sFlt1/PlGF ratio using the Cobas® e 411 analyser. In *Preeclampsia*. Humana Press, New York, NY, 9-26.
- [100] **Liu, W., Guo, M., Ezzat, S., & Asa, S. L. (2011).** Vitamin D inhibits CEACAM1 to promote insulin/IGF-I receptor signaling without compromising anti-proliferative action. *Laboratory investigation*, 91(1), 147-156.
- [101] **Vuolo, L., Faggiano, A., & Colao, A. A. (2012).** Vitamin D and cancer. *Frontiers in endocrinology*, 3, 58. doi :10.3389/fendo.2012.00058
- [102] **Toner, C. D., Davis, C. D., & Milner, J. A. (2010).** The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(10), 1492-1500. doi: 10.1016/j.jada.2010.07.007
- [103] **Bikle, D. D. (2016).** Extraskelétal actions of vitamin D. *Annals of the New York academy of sciences*, 1376(1), 29-52.

## REFERENCES

---

- [104] **Negri, M., Gentile, A., de Angelis, C., Montò, T., Patalano, R., Colao, A., ... & Pivonello, C. (2020).** Vitamin D-induced molecular mechanisms to potentiate cancer therapy and to reverse drug-resistance in cancer cells. *Nutrients*, *12*(6), 1798
- [105] **González-Pardo, V., Soares, A., Verstuyf, A., De Clercq, P., Boland, R., & de Boland, A. R. (2014).** Cell cycle arrest and apoptosis induced by  $1\alpha, 25$  (OH)  $2D_3$  and TX 527 in Kaposi sarcoma is VDR dependent. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *144*, 197-200.
- [106] **Wang, Q., He, Y., Shen, Y., Zhang, Q., Chen, D., Zuo, C., ... & Yu, Y. (2014).** Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *Journal of Biological Chemistry*, *289*(17), 11681-11694
- [107] **Zhang, Y., Leung, D. Y., Richers, B. N., Liu, Y., Remigio, L. K., Riches, D. W., & Goleva, E. (2012).** Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *The Journal of Immunology*, *188*(5), 2127-2135.
- [108] **Zmijewski, M. A. (2019).** Vitamin D and human health. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(1), 145.
- [109] **Ma, Y., Yu, W. D., Su, B., Seshadri, M., Luo, W., Trump, D. L., & Johnson, C. S. (2013).** Regulation of motility, invasion, and metastatic potential of squamous cell carcinoma by  $1\alpha, 25$ -dihydroxycholecalciferol. *Cancer*, *119*(3), 563-574.
- [110] **Vanoirbeek, E., Eelen, G., Verlinden, L., Carmeliet, G., Mathieu, C., Bouillon, R., ... & Verstuyf, A. (2014).** PDLIM2 expression is driven by vitamin D and is involved in the pro-adhesion, and anti-migration and-invasion activity of vitamin D. *Oncogene*, *33*(15), 1904-1911.
- [111] **Mocellin, S. (2011).** Vitamin D and cancer: deciphering the truth. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, *1816*(2), 172-178.
- [112] **Richard, V. (2016).** Vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques.
- [113] **Anisiewicz, A., Filip-Psurska, B., Pawlik, A., Nasulewicz-Goldeman, A., Piasecki, T., Kowalski, K., ... & Wietrzyk, J. (2019).** Calcitriol analogues decrease lung metastasis but impair bone metabolism in aged ovariectomized mice bearing 4T1 mammary gland tumours. *Aging and disease*, *10*(5), 977.
- [114] **Carlberg, C., & Muñoz, A. (2020, May).** An update on vitamin D signaling and cancer. In *Seminars in cancer biology*. Academic Press.
- [115] **Robsahm, T. E., Schwartz, G. G., & Tretli, S. (2013).** The inverse relationship between 25-hydroxyvitamin D and cancer survival: discussion of causation. *Cancers*, *5*(4), 1439-1455. doi:10.3390/cancers5041439



## REFERENCES

---

- [116] **Ligue Contre Le Cancer. 2016.** Cancer de la Prostate.
- [117] **Almouazen, E. (2013).** *Développement de nanoparticules polymères pour le ciblage des macrophages et la modulation de leurs fonctions physiologiques* (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).
- [118] **Elimrani, I. (2016).** Vitamine D et prévention du cancer colorectal associé à la colite ulcéreuse: modèles murins.
- [119] **Protiva, P., Pendyala, S., Nelson, C., Augenlicht, L. H., Lipkin, M., & Holt, P. R. (2016).** Calcium and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 modulate genes of immune and inflammatory pathways in the human colon: a human crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*, 103(5), 1224-1231.
- [120] **Abdel-Wareth, L., Haq, A., Turner, A., Khan, S., Salem, A., Mustafa, F., ... & Rajah, J. (2013).** Total vitamin D assay comparison of the Roche Diagnostics “Vitamin D total” electrochemiluminescence protein binding assay with the Chromsystems HPLC method in a population with both D2 and D3 forms of vitamin D. *Nutrients*, 5(3), 971-980.
- [121] **Pludowski, P., Jaworski, M., Niemirska, A., Litwin, M., Szalecki, M., Karczmarewicz, E., & Michalkiewicz, J. (2014).** Vitamin D status, body composition and hypertensive target organ damage in primary hypertension. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144, 180-184.
- [122] **Fung, A. W., Knauer, M. J., Blasutig, I. M., Colantonio, D. A., & Kulasingam, V. (2017).** Evaluation of electrochemiluminescence immunoassays for immunosuppressive drugs on the Roche cobas e411 analyzer. *F1000Research*, 6.
- [123] Électrochimiluminescence (ECL). Accessed June 26, 2021.
- [124] **Hoffman, F. (2022).** Analyseur cobas e 411 pour les tests immunologiques (système de disque). Cobas
- [125] Technologie ECL : électrochimiluminescence. Roche-Diagnostics. Journal d'information biomédicale N°71 avril 2005
- [126] Fiche documentation Elecsys® Vitamin D total. Précision, exactitude, convenance. Roche Diagnostics, 2011
- [127] **Wu, J., & Ju, H. X. (2012).** Clinical Immunoassays and Immunosensing. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering. Comprehensive Sampling and Sample Preparation. Analytical Techniques for Scientists.
- [128] **Morin, F., Spano, J. P., & Morère, J. F. (2007).** Âge et cancer. Cancer du sujet âgé, 23-34.
- [129] **National Institutes of Health National Cancer Institute, (2021).** “Risk factors : Age- National cancer Institute,” Cancer Causes and Prevention

## REFERENCES

---

- [130] **Fondation pour la Recherche Médicale, (2021)**. “Les cancers en chiffres”, Tout savoir sur les cancers.
- [131] **Cancer Treatment Centers of America, (2022)**. “Men and Cancer”
- [132] Cohen-Haguenaer, O. (2019). Prédilection héréditaire au cancer du sein (2)-Risques et prise en charge. *médecine/sciences*, 35(4), 332-345.
- [133] **Hamdi Cherif, M., Serraino, D., Mahnane, A., Laouamri, S., Zaidi, Z., Boukharouba, H., ...& Bidoli, E. (2014)**. Tendances temporelles de l'incidence du cancer à Sétif, Algérie, 1986-2010 : une étude observationnelle. *Cancer BMC* , 14 (1), 1-8.
- [134] **Tachfouti, N. (2014)**. *Estimation de la mortalité attribuée au tabac au Maroc* (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux; Université Sidi Mohamed ben Abdellah (Fès, Maroc). Faculté des sciences).
- [135] **Khaoula, B., Imene, B., Nassim, B., Abdelhak, L., Soumaya, A., Slimane, L., & Boussouf, N. (2021)**. Cancer Incidence in Algeria: Fuzzy Inference System Modeling. *Current Research in Public Health*, 1-7.
- [136] **Doll, R., Peto, R., Boreham, J., & Sutherland, I. (2004)**. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj*, 328(7455), 1519.
- [137] **Mansour, M. M., & Alhadidi, K. M. (2012)**. Vitamin D deficiency in children living in Jeddah, Saudi Arabia. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(2), 263.
- [138] **Bahlous, A., Krir, A., Mrad, M., Bouksila, M., Kalai, S., Kilani, O., ...& Laadhari, N. (2022)**. Vitamin D in healthy Tunisian population: Preliminary results. *Journal of Medical Biochemistry*, 41(2), 168.
- [139] **Looker, A. C., Pfeiffer, C. M., Lacher, D. A., Schleicher, R. L., Picciano, M. F., & Yetley, E. A. (2008)**. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *The American journal of clinical nutrition*, 88(6), 1519-1527.
- [140] **Belaid, S., Martin, A., Schott, A. M., Laville, M., & Le Goaziou, M. F. (2008)**. La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrant, une réalité méconnue en médecine générale. *La presse médicale*, 37(2), 201-206.
- [141] **Holick, M., Matsuoka, L., & Wortsman, J. (1989)**. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet (British Edition)*, 2(8671), 1104-1105.

## REFERENCES

---

- [142] **Lang, P. O., & Samaras, D. (2012).** Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin D status harm the body? *Journal of Aging Research*, 2012.
- [143] **Nair, R., & Maseeh, A. (2012).** Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 3(2), 118-126.
- [144] **Oussedik-Lehtihet, S., Haouichat, C., Hammoumraoui, N., Ducros, E., Gouhier-Kodas, C., Lancrenon, S., & Djoudi, H. (2017).** Hypovitaminosis D and its associated factors in North Algerian postmenopausal women: results of a cross-sectional study. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2017.
- [145] **Allali, F., El Aichaoui, S., Khazani, H., Benyahia, B., Saoud, B., El Kabbaj, S., et al. (2009).** High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, Vol. 38, No. 6, pp. 444-451. WB Saunders.
- [146] **Fonseca, V., Tongia, R., El-Hazmi, M., & Abu-Aisha, H. (1984).** Exposure to sunlight and vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. *Postgraduate medical journal*, 60(707), 589-591.
- [147] **Egan, K. M., Signorello, L. B., Munro, H. M., Hargreaves, M. K., Hollis, B. W., & Blot, W. J. (2008).** Vitamin D insufficiency among African-Americans in the southeastern United States: implications for cancer disparities (United States). *Cancer Causes & Control*, 19(5), 527-535.
- [148] **Finken, L. R. (2012).** Différences ethniques et saisonnières du statut en vitamine D chez les étudiants au Québec: une étude de cohorte.
- [149] **Guardia, G., Parikh, N., Eskridge, T., Phillips, E., Divine, G., & Rao, D. S. (2008).** Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporosis International*, 19(1), 13-19.
- [150] **Riah, L., Cherqaoui, D., Abdelfettah, Y., Lmidmani, F., & Elfatimi, A. (2012).** Déficit en vitamine D chez la femme marocaine voilée. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, (55), e73.
- [151] **Meddeb, N., Sahli, H., Chahed, M., Abdelmoula, J., Feki, M., Salah, H., et al. (2005).** Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporosis International*, 16(2), 180-183.
- [152] **Laissaoui, A., & Allem, R. (2016).** The eating habits of Patients with Type 2 diabetes in Algeria. *Pakistan journal of medical sciences*, 32(2), 289.

## REFERENCES

---

- [153] **Niedermaier, T., Gredner, T., Kuznia, S., Schöttker, B., Mons, U., Lakerveld, J., ... & Brenner, H. (2022).** Vitamin D food fortification in European countries: the underused potential to prevent cancer deaths. *European Journal of Epidemiology*, 1-12.
- [154] **Fernández-Barral, A., Costales-Carrera, A., Buira, S. P., Jung, P., Ferrer-Mayorga, G., Larriba, M. J., ... & Barbáchano, A. (2020).** Vitamin D differentially regulates colon stem cells in patient-derived normal and tumor organoids. *The FEBS journal*, 287(1), 53-72.
- [155] **Bu, L., Huang, F., Li, M., Peng, Y., Wang, H., Zhang, M., ... & Zhao, Q. (2021).** Identification of Vitamin D-related gene signature to predict colorectal cancer prognosis. *PeerJ*, 9, e11430.
- [156] **Crowe, Floride ; Steur, M.; Allen, NE ; Appleby, Pennsylvanie ; Travis, RC; Key, TJ (2011)** Concentrations plasmatiques de 25-hydroxyvitamine D chez les mangeurs de viande, les mangeurs de poisson, les végétariens et les végétaliens : résultats de l'étude EPIC-Oxford. *Santé publique*, 14 , 340–346.
- [157] **Grant, W. B., Fakhoury, H. M., Karras, S. N., Al Anouti, F., & Bhattoa, H. P. (2019).** Variations in 25-hydroxyvitamin D in countries from the Middle East and Europe: The roles of UVB exposure and diet. *Nutrients*, 11(9), 2065.
- [158] **Kassi, E. N., Stavropoulos, S., Kokkoris, P., Galanos, A., Moutsatsou, P., Dimas, C., ... & Lyritis, G. (2015).** Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones*, 14(2), 241-250
- [159] **Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ et al.** Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(14):1079-85
- [160] **Kassi, E. N., Stavropoulos, S., Kokkoris, P., Galanos, A., Moutsatsou, P., Dimas, C., ... & Lyritis, G. (2015).** Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones*, 14(2), 241-250.
- [161] **Jiang, C. Q., Chan, Y. H., Xu, L., Jin, Y. L., Zhu, T., Zhang, W. S., ... & Lam, T. H. (2016).** Smoking and serum vitamin D in older Chinese people: cross-sectional analysis based on the Guangzhou Biobank Cohort Study. *BMJ open*, 6(6), e010946.
- [162] **Yuan, L., & Ni, J. (2022).** The association between tobacco smoke exposure and vitamin D levels among US general population, 2001–2014: temporal variation and inequalities in population susceptibility. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(22), 32773-32787
- [163] **Mousavi, S. E., Amini, H., Heydarpour, P., Chermahini, F. A., & Godderis, L. (2019).** Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environment international*, 122, 67-90.

## REFERENCES

---

- [164] **Stoll, F., Akladios, C. Y., & Mathelin, C. (2013).** Vitamin D and breast cancer: is there a link?. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 41(4), 242-250
- [165] **Shekarriz-Foumani, R., & Khodaie, F. (2016).** The correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D deficiency with risk of breast neoplasms: a systematic review. *Iranian journal of cancer prevention*, 9(3).
- [166] **McGillivray, G., Skull, S. A., Davie, G., Kofoed, S. E., Frydenberg, A., Rice, J., ... & Carapetis, J. R. (2007).** High prevalence of asymptomatic vitamin D and iron deficiency in East African immigrant children and adolescents living in a temperate climate. *Archives of disease in childhood*, 92(12), 1088-1093.
- [167] **Jiang, X., Dimou, N. L., Al-Dabhani, K., Lewis, S. J., Martin, R. M., Haycock, P. C., ... & PRACTICAL, CRUK, BPC3, CAPS and PEGASUS consortia. (2019).** Circulating vitamin D concentrations and risk of breast and prostate cancer: a Mendelian randomization study. *International journal of epidemiology*, 48(5), 1416-1424.
- [168] **Susa, T., Iizuka, M., Okinaga, H., Tamamori-Adachi, M., & Okazaki, T. (2018).** Without 1 $\alpha$ -hydroxylation, the gene expression profile of 25 (OH) D<sub>3</sub> treatment overlaps deeply with that of 1, 25 (OH) 2D<sub>3</sub> in prostate cancer cells. *Scientific reports*, 8(1), 1-11
- [169] **Lai, G. R., Lee, Y. F., Yan, S. J., & Ting, H. J. (2020).** Active vitamin D induces gene-specific hypomethylation in prostate cancer cells developing vitamin D resistance. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 318(5), C836-C847.
- [170] **Ng, K., Sargent, D. J., Goldberg, R. M., Meyerhardt, J. A., Green, E. M., Pitot, H. C., ... & Fuchs, C. S. (2011).** Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *Journal of clinical oncology*, 29(12), 1599.
- [171] **Boughanem, H., Canudas, S., Hernandez-Alonso, P., Becerra-Tomás, N., Babio, N., Salas-Salvadó, J., & Macias-Gonzalez, M. (2021).** Vitamin D intake and the risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Cancers*, 13(11), 2814.