

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

(USTTB)



Faculté de Pharmacie (FAPH)

FAPH

Année universitaire 2022 – 2023

THÈSE N° : /

THÈME

**INTERET DU DOSAGE DES MARQUEURS DU METABOLISME
PHOSPHOCALCIQUE DANS LE CANCER DU SEIN FEMININ AU MALI**

Pharmacie par

Mme AMEGONOU Awo Emmanuela Hilda

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'État)

JURY

Président : Monsieur Cheick Bougadari TRAORE, Professeur

Membres : Monsieur Madani LY, Médecin Oncologue

Monsieur Djibril Mamadou COULIBALY, Maître de Conférences

Codirecteur : Monsieur Tietie BISSAN, Maître-Assistant

Directeur : Monsieur Bourèma KOURIBA, Maître de Conférences Agrégé



U.S.T.T-B

FACULTE DE PHARMACIE



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY,

Administrateur Civil Agent comptable : Ismaïl CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie

8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
15	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
16	Saïbou	MAÏGA	Législation
17	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
18	Mahamadou	TRAORE	Génétique
19	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie
20	Yaya	COULIBALY	Législation

2 PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
5	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
6	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie-Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de Recherche	Santé publ./ Bio-statistique
9	Ousmane	KOITA	Professeur	Biologie-Moléculaire
10	Issaka	SAGARA	Directeur de Recherche	Bio-statistique
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de Conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de Recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de Recherche	Bio-statistique
4	Ousmane	TOURE	Maître de Recherche	Santé Publique/Santé environnementale
5	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de Conférences	Biochimie clinique
6	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
7	Antoine	DARA	Maître de Conférences	Biologie Moléculaire
8	Souleymane	DAMA	Maître de Conférences	Parasitologie-Mycologie
9	Laurent	DEMBELE	Maître de Conférences	Biotechnologie Microbienne
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Maître de Conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de Conférences	Epidémiologie
12	Ibrahima	GUINDO	Maître de Conférences	Bactériologie virologie
13	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de Conférences	Parasitologie-Myco logie
14	Fanta	SANGHO	Maître de Conférences	Santé Publ/Santé commun.
15	Yéya dit Dadio	SARRO	Maître de Conférences	Epidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie

3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
5	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOÏTA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
8	BiramaApho	LV	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Assistant	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Assistant	Immunologie
3	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
4	Falaye	KEÏTA	Attaché de Recherche	Santé publi./Santé Environn.
5	N'DeyeLallah Nina	KOÏTE	Assistant	Nutrition
6	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

DER: SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maître de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	H AidARA	Maître de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maître-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maître-Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maître-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maître-Assistant	Galénique

6	Adiaratou	TOGOLA	Maître-Assistant	Pharmacognosie
---	-----------	--------	------------------	----------------

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
6	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORE	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Aminata Tiéba	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière
11	Mohamed dit sarmoye	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar 1.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maître de Conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maître de Conférences	Bromatologie Chef de DER

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maître -Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maître-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maître-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maître-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Abdourahmane	DIARA	Assistant	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulay	GU INDO	Ass istant	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Assistant	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Maître de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maître de Conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOUYE	Maître de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maître-Assistant	Botanique-Bio!. Végét Chef de DER
2	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Assistant	Génétique
3	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa 1	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
10		SAMASSEKOU	Génétique
11	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 3 mars 2023

P/Le Doyen PO

Le Secrétaire Principal



Seydou COULIBALY

Administrateur Civil

DEDICACES
ET
REMERCIEMENT

DEDICACES

“ Louez l'Éternel, car il est bon, Car sa miséricorde dure à toujours ! ” (1 Chroniques 16:34)

A Dieu tout puissant, créateur du ciel et de la terre ;

Ta présence depuis mon enfance déjà par mon nom « Emmanuela » se manifeste toujours!

MERCI et Gloire te soit rendue à jamais pour les siècles des siècles.

A la reine mère, Mme Amegonou Brigitte, source d'inspiration, mon ange gardien qui a toujours cru en moi et m'a éduquée à devenir cette dame que je suis aujourd'hui. Le fruit de ce travail t'est dédié ; je te suis reconnaissante à jamais.

A mon père, M. Amegonou Elias. « Tout ce qui doit être fait mérite d'être bien fait » cette citation de toi m'a toujours guidée jusqu'à ce jour. J'espère que tu seras fier de voir ta princesse devenir pharmacienne ; toutes ces années loin de toi porteront leurs fruits.

À mon frère Dr Brice, mon meilleur ami, confident, compagnon de tous les jours depuis mon enfance jusqu'au point G en passant par le collège NDA. Que je devienne pharmacienne aujourd'hui sera en partie grâce à toi. Merci pour ta présence et ton assistance ; de supporter tous mes caprices.

A mon frère Gracio et sa petite famille, je suis fière de la personne que tu deviens ; que Dieu te conduise sur ce chemin de bons changements et merci pour ton soutien et assistance à chaque fois qu'il le fallait.

À ma grande Sœur Judith Joëlle, grande sœur dollar et mon neveu Mathys; merci beaucoup pour tout ; on se chamaille parfois mais tu sais combien je t'aime ; j'admire beaucoup ton courage. Puisse Dieu t'accorder longue vie remplie de joie et de bonheur !

À ma grande sœur Brigitte, son mari Karl et mes neveux Hantz, Nathan, Kyllian ; merci pour votre soutien. Je vous souhaite longue vie remplie de bonheur.

À toutes ces femmes qui ont accepté de participer à cette étude, votre participation est le fruit de ce travail. Merci à vous !

Pour celles qui nous ont malheureusement quitté au cours de ce travail, puisse Dieu vous accorder le repos éternel auprès de Lui.

Pour celles qui combattent toujours cette maladie, courage et que Dieu vous accorde guérison.

Et celles qui en sont guéries à ce jour, félicitations, vous avez gagné le combat, j'espère que vous aiderez d'autres femmes dans leur combat contre le cancer du sein.

REMERCIEMENTS

Au Mali, Terre d'accueil et d'hospitalité, Maliba. Comme on le dit, l'homme ne peut fuir son destin et le nôtre s'était de nous croiser. Tes enfants m'ont bien accueilli et ont respecté ta tradition, celle d'honorer l'invité et l'étranger et m'ont fait devenir une de tes filles. J'implore le bon Dieu que la paix revienne sur tes terres et de faire de toi la Nation la plus enviée du monde. Enitché !

Au corps enseignant de la FMOS/FAPH, merci pour vos qualités intellectuelles, votre disponibilité, votre amour du travail bien fait. Chers maîtres, nous sommes honorés de toute la formation que nous avons reçue auprès de vous et espérons vous valoriser au-delà des frontières.

À mon tuteur Mr SAMAKE Amadou et sa famille, vous m'avez accueilli, adopté et traité comme votre propre fille, la famille Je vous suis éternellement reconnaissante. Puisse Dieu vous bénir encore plus et vous combler de ses grâces.

A tous mes cousins de la grande famille WOAMI, merci pour tout.

A mes sœurs de cœur et cousines, Raya, Ophélie, Kissa ; Emmanuela, Rolande, merci d'être toujours présentes pour me soutenir dans les bons comme les mauvais moments.

À mes inconditionnels Dr Sonia, Paul ; Dr Doris et Dr Ted, Lekid Marley, vous êtes les meilleurs, que Dieu nous accorde longue vie ensemble.

À la Ciwara gang : de fous rires durant nos moments de groupe d'étude à nos derniers moments ensemble à Bamako, vous restez une famille magnifique ; à nous revoir bientôt.

À la promotion Surchoco, Sonia, Nessa, Haled, Clarisse, Prisca et Makafui, merci pour toutes ces années passées ensemble. Vous m'avez permis de compter sur des personnes fiables, merci à vous et bonne chance à chacun d'entre nous sur les chemins différents que nous empruntons désormais. Que Dieu nous bénisse.

A tous mes camarades de la 13^e promotion du numéris clausus (promotion Pr MAMADOU KOUMARE), P13 Pharmacist Pharmily, merci pour tous ces moments de joie, de convivialité

et de partage. J'ai passé des moments agréables à apprendre avec vous tout au long de ces années. Je vous souhaite le meilleur dans nos vies professionnelles et familiales.

À mes enfants, neveux et nièces de Bamako, Diane, François, Legrand, Kate, Hughes ; je vous souhaite tout le meilleur ; merci pour la considération.

À PUESTM

Les aînés Dr Amoudyat, Dr Roger ; les Dr Kandasau ; les Dr ATSU ; Dr Krystel ; merci pour tout. A tous les Togolais qui me font toujours sentir en famille.

À ma chorale St Bakhita, merci de me faire grandir dans la foi chrétienne. Longue vie à cette famille en Christ.

À ma famille JCI Mali, plus spécifiquement la JCI Bamako Espoir en commençant par les membres du CDN, merci de m'avoir accueilli à bras ouvert comme une famille et de m'aider à me développer sur plusieurs aspects de ma personne.

À tout le personnel du LBR (Laboratoire Rodolphe Mérieux), une famille qui m'a aidé dans la réalisation de ce travail. Je vous suis éternellement reconnaissante. Mention spéciale à mes tanti Djeneba, Lala, Nana, Awa, Asmaou, Oumou et mes chefs Issa, Haidara, Traoré, Sidibé. Et mes fidèles collègues Carlos, Dr Tieido, Véronique, Néhémie, Djeneba, Tenin ; merci pour tout.

À tout le personnel du service d'oncologie du CHU Mère Enfant le Luxembourg, surtout Dr Diarra, Dr Kafounè, Dr Elmoactar , Dr Diango, Dr Ouattara merci pour la collaboration et votre aide dans la réalisation de ce travail.

À tout le personnel du service d'oncologie du CHU Point G, Dr Kone, Dr Diallo, Dr Cindy, Dr Marie, Periale, Yvan, Fabrice, merci pour la collaboration et votre aide dans la réalisation de ce travail.

À tous mes clients de Wax&Pearls, merci d'encourager mon petit business ; à bientôt pour plus de créations.

A tous mes amis, proches qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail de durs labeurs et qui ne sont pas mentionnées ci-haut, recevez par ces mots l'expression de ma plus profonde gratitude.

HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- ❖ Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la FMOS ;
- ❖ Chef du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Point G ;
- ❖ Chef de département d'enseignement de recherche (DER) des Sciences fondamentales à la F.M.O.S ;
- ❖ Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- ❖ Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus et du registre national des cancers au Mali ;
- ❖ Président de la Société Malienne de Pathologie (S.M.P) ;
- ❖ Directeur du Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).

Cher maître,

Nous sommes très sensibles au privilège que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY :

Docteur Madani LY

- ❖ Médecin spécialiste en Oncologie médicale ;
- ❖ Ancien praticien hospitalier au service d'hématologie et oncologie médical du CHU Point G ;
- ❖ Chef du service d'oncologie médicale du CHME le Luxembourg ;
- ❖ Secrétaire administratif de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO) ;
- ❖ Vice-Président de l'association ONCOMALI ;
- ❖ Chercheur au Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).

Cher maitre,

C'est un honneur que de vous compter parmi ce jury.

Nous avons été séduits par vos qualités d'homme de science, votre sens du travail bien fait ainsi que votre pragmatisme. Vous nous avez accueilli à bras ouvert dans votre service ; traité comme l'un de vos disciples et inculquer votre amour pour la science. Nous ne saurions vous remercier assez pour nous avoir aidé à la réalisation de ce travail.

Nous vous exprimons cher Maitre, toute notre gratitude et notre sincère admiration.

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY :

Dr Djibril Mamadou COULIBALY

- ❖ Pharmacien Biologiste ;
- ❖ Titulaire d'un Master en Biochimie et Génie Génétique de l'UCAD ;
- ❖ Maître de conférence en biochimie clinique à la faculté de Pharmacie ;
- ❖ Praticien hospitalier au CHU Point G ;
- ❖ Pédagogue en science de la santé.

Cher maître, vous nous avez honorés en acceptant de siéger dans ce jury de thèse.

Veillez trouver ici, cher maître, à travers ce travail la manifestation de notre profonde estime.

A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Aboubacar dit Tiétié BISSAN

- ❖ Maître-assistant en biochimie à la FAPH
- ❖ Pharmacien Biologiste
- ❖ Praticien au centre d'infectiologie Charles MERIEUX
- ❖ Enseignant chercheur.

Cher Maître, nous vous sommes redevables de l'aboutissement de ce travail ; vous l'avez éclairé par votre savoir scientifique. Plus qu'un maître, vous nous avez encadré comme un mentor ; nous garderons de vous le souvenir d'un bon maître. Veuillez accepter le témoignage de notre haute considération la plus respectueuse. Nous prions le bon DIEU qu'Il vous accorde santé et longévité afin que d'autres générations d'apprenants puissent bénéficier de la qualité de votre encadrement.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Maitre de Conférences Agrégé Bourèma KOURIBA

- ❖ Maître de Conférences Agrégé en Immunologie à la Faculté de Pharmacie (FAPH);
- ❖ Chef de l'Unité d'Immunologie Cellulaire et Moléculaire du MRTC/DEAP;
- ❖ Directeur Général du Centre d'Infectiologie Charles MERIEUX (CICM).

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en nous acceptant dans votre service, ce milieu de recherche hautement scientifique. Votre grande culture scientifique et votre rigueur imposent déférence et admiration.

Votre disponibilité, vos qualités exceptionnelles de formateur, font de vous une référence dans le monde de la santé.

Tout en vous témoignant notre reconnaissance infinie, nous vous prions cher maître d'accepter l'expression de notre haute considération.

Permettez-nous de vous en remercier et de vous témoigner notre profonde gratitude.

Table des matières

SIGLES ET ABREVIATIONS.....	XXIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXIV
I. INTRODUCTION.....	- 1 -
II. OBJECTIFS.....	4
2.1 Objectif général.....	5
2.2 Objectifs spécifiques.....	5
III. GÉNÉRALITÉS.....	6
3.1. Le cancer du sein.....	7
3.1.1. Définition.....	7
3.1.2. Épidémiologie.....	7
3.1.3. Anatomie du sein.....	9
3.1.4. Etiopathogénie.....	14
3.1.5. Prévention du cancer du sein.....	16
3.1.6. Classification du cancer de sein.....	16
3.2. Métabolisme Phosphocalcique.....	18
3.2.1. Besoins et sources.....	18
3.2.2. Métabolisme du calcium.....	19
3.2.3. Métabolisme du phosphore.....	20
3.2.4. Parathormone (PTH).....	21
3.3. La vitamine D.....	22
3.3.1. Source endogène : Synthèse cutanée.....	23
3.3.2. Dosage biologique de la vitamine D.....	24
3.3.3. Métabolisme.....	25
3.3.4. Rôle biologique de la vitamine D.....	27
3.3.6. Mode d'action.....	28
IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	30
4.1. Cadre et lieu d'étude.....	28

4.2.	Type et période d'étude	30
4.3.	Population d'étude.....	31
4.4.	Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	31
4.5.	Variables d'étude.....	32
4.6.	Valeurs de références.....	33
4.7.	Collecte de données	33
4.8.	Considération éthique	38
4.9.	Saisie et analyse des données	38
V.	RÉSULTATS.....	39
5.1.	Résultats descriptifs.....	40
5.1.1.	Caractéristiques socio-démographique de la population	40
5.1.2.	Caractéristiques cliniques de la population	44
5.1.3	Caractéristiques biologiques : Marqueurs du métabolisme phosphocalcique	53
5.2.	Résultats analytiques	56
5.2.1	Analyse univariée	56
5.2.2	Analyse multivariée.....	57
5.2.3	Corrélations des marqueurs phosphocalcique avec la vitamine D	58
5.2.4	Caractéristiques de la vitamine D par rapport aux niveaux de la classification TNM et aux grades	61
VI.	DISCUSSION	65
6.1	Limites de l'étude.....	66
6.2	Discussion méthodologique	66
6.3	Age	66
6.4	Provenance	67
6.5	Profession.....	67
6.6	Ménopause	67
6.7	Classification TNM.....	67
6.8	Parathormone	68

6.9 Calcémie.....	68
6.10 Phosphorémie.....	69
6.11 Vitamine D.....	69
6.12. Analyse multivariée.....	70
6.13. Corrélations entre les paramètres biologiques et la vitamine D.....	70
VII. CONCLUSION.....	71
VIII. RECOMMANDATIONS.....	73
IX. BIBLIOGRAPHIE.....	75
X. ANNEXES.....	81

SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHME : Centre Hospitalier Mère-Enfant

CICM : Centre d'Infectiologie Charles Mérieux

CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration*

CMIA : *Chemiluminescence Microparticule ImmunoAssay*

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

FGF – 23 : *Fibroblast - Growth - Factor 23*

GLOBOCAN : *Global Cancer Observatory*

IMC : Indice de Masse Corporelle

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

NHANES III : *The Third National Health and Nutrition Examination Survey,*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PTH : Parathormone

RLU : Unité Relative de Lumière

RXR : Recepteur X Rétinoïque

UVB : Ultraviolet B

VDBP : *Vitamin D Binding Protein*

VDR : *Vitamin D Receptor*

VDRE : *Vitamin D Response Element*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification TNM du cancer du sein	18
Tableau II: Valeurs de référence des paramètres biologiques	33
Tableau III: Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge.....	40
Tableau IV: Répartition de la population d'étude en fonction de la provenance	41
Tableau V: Répartition de la profession des CAS en fonction du centre d'enquête.....	42
Tableau VI: Répartition de la population d'étude en fonction de leur statut socio-économique.	43
Tableau VII: Répartition de la population d'étude en fonction du niveau d'étude.	43
Tableau VIII: Antécédents pathologiques de la population d'étude.....	44
Tableau IX: Répartition de la population en fonction de la ménopause et du cycle menstruel.....	44
Tableau X: Répartition de la population selon la prise de contraception orale	44
Tableau XI: Répartition des expositions de la population au tabac.....	45
Tableau XII: Répartition de la population selon les antécédents familiaux	45
Tableau XIII: Répartition de l'allaitement de la population d'étude.	46
Tableau XIV: Répartition de la population d'étude en fonction de la parité.....	46
Tableau XV: Répartition de la population d'étude en fonction du nombre d'avortement.	47
Tableau XVI: Répartition de la population d'étude selon l'Indice de Masse Corporelle par la classification OMS.....	47
Tableau XVII: Caractéristiques de la population d'étude en fonction de l'âge à la ménarche.	48
Tableau XVIII: Répartition de la population en fonction des régimes alimentaires	48
Tableau XIX: Répartition de la population selon les produits alimentaires	49
Tableau XX: Supplémentation vitaminique et/ou minérale de la population.....	50
Tableau XXI: Durée moyenne d'exposition solaire quotidienne en minutes de la population.....	50
Tableau XXII: Répartition selon les habitudes vestimentaires de la population.....	51
Tableau XXIII: Répartition selon la Sédentarité de la population.....	51
Tableau XXIV: Répartition selon les activités physiques pratiquées par la population.....	51
Tableau XXV: Distribution des cas en fonction de la classification TNM	52
Tableau XXVI: Taux de vitamine D de la population.....	53
Tableau XXVII: Taux de parathormone de la population d'étude	53
Tableau XXVIII: Calcémie de la population	54
Tableau XXIX: Phosphorémie de la population d'étude	54
Tableau XXX: Créatinine de la population d'étude.	55
Tableau XXXI: DFG de la population d'étude.....	55
Tableau XXXII.a: Analyse univariée de la population d'étude.....	56
Tableau XXXII.b: Analyse univariée de la population d'étude (paramètres biologiques).....	57

Tableau XXXIV: Analyse multivariée de la population d'étude.....	57
Tableau XXXV: Quartiles du taux de vitamine D de la population	58
Tableau XXXVI: Répartition des moyennes de vitamine D en fonction des différents niveaux de T de la classification TNM.....	61
Tableau XXXVII: Répartition des moyennes de vitamine D en fonction des différents niveaux de N de la classification TNM.....	61
Tableau XXXVIII: Répartition des moyennes de vitamine D en fonction des différents niveaux de M de la classification TNM.....	61
Tableau XXXIX: Comparaison de moyenne de vitamine D entre le grade I et II puis grade I et IV du cancer du sein.	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Incidence du cancer du sein dans le monde	8
Figure 2: Incidence du cancer du sein par rapport aux autres cancers dans la population féminine au Mali en 2020.....	9
Figure 3: Quadrants du sein	11
Figure 4: Anatomie de la glande mammaire.....	12
Figure 5: Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein	13
Figure 6: Absorption du calcium	20
Figure 7: Métabolisme phosphocalcique	21
Figure 8: Origine endogène de la vitamine D3.....	24
Figure 9: Production de la vitamine D.....	25
Figure 10: Résumé du métabolisme de la Vitamine D par Souberbielle.....	27
Figure 11: Vues du Sac isotherme avec gel pack et portoirs de tubes pour le transport des échantillons (LRM Bamako).....	34
Figure 12: Automate IS-310400 IDS-iSYS (LRM Bamako)	35
Figure 13: Automate ARCHITECT c4000 (LRM Bamako)	36
Figure 14: Automate ARCHITECT i1000SR (LRM Bamako).....	37
Figure 15: Répartition des CAS en fonction de leur profession	41
Figure 16: Répartition des témoins en fonction de leur profession	42
Figure 17: Répartition des cas en fonction du grade de cancer du sein par la classification TNM.....	52
Figure 18: Corrélation entre la vitamine D et le Calcium chez les témoins (A) et les cas (B).....	58
Figure 19: Corrélation entre la vitamine D et le phosphore chez les témoins (A) et les cas (B).....	59
Figure 20: Corrélation entre la vitamine D et la PTH chez les témoins (A) et les cas (B).....	59
Figure 21: Corrélation entre la vitamine D et la créatinine chez les témoins (A) et les cas (B).....	60
Figure 22: Corrélation entre la vitamine D et le DFG chez les témoins (A) et les cas (B)	60
Figure 23: Distribution de la vitamine D selon les différents niveaux de T de la classification TNM.	62
Figure 24: Distribution de la vitamine D selon les différents niveaux de N de la classification TNM.....	62
Figure 25: Distribution de la vitamine D selon les différents niveaux de M de la classification TNM	63
Figure 26: Distribution de la vitamine D selon les différents grades de cancer du sein.....	63
Figure 27: Aliquotage des échantillons dans les cryotubes pour analyse (LRM Bamako)	82

1.INTRODUCTION

Le cancer du sein, de plus en plus fréquent dans nos sociétés, représente un réel problème de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans ceux à revenus faibles.

Il occupe le premier rang des cancers incidents dans le monde chez les femmes, avec plus de 2,3 millions de nouveaux cas et environ 685.000 nouveaux décès en 2020 [1]. Près d'une femme sur 12 développe un cancer du sein dans sa vie. La plupart des cas de cancer du sein et des décès par cancer du sein sont recensés dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [1].

Au Mali, le cancer du sein représente un véritable problème de santé publique en tenant la 1^{ère} place des cancers les plus dangereux dont l'incidence ne cesse d'augmenter. En effet, environ 2.448 nouveaux cas et 1.425 décès du cancer du sein ont été enregistrés en 2020[2].

Les causes ne sont pas encore bien élucidées car chez la majorité des malades, aucune cause particulière n'est identifiée [3] même si de nombreux facteurs génétiques, sociaux et environnementaux sont évoqués. Le cancer du sein est donc une maladie multifactorielle, dont les facteurs de risque et de protection sont toujours en exploration.

Une méta-analyse publiée en 2016 portant sur onze études de cohortes prospectives réalisées en Amérique, en Europe et en Asie suggère une association inverse dose-réponse entre l'apport en calcium et le cancer du sein. Bien que les mécanismes exacts par lesquels le calcium pourrait réduire le risque de cancer du sein ne sont pas encore clairs, la capacité du calcium à réguler la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules le rend biologiquement plausible comme facteur de protection potentiel contre le cancer du sein [4]. Le calcium étant l'un des éléments primordiaux du métabolisme phosphocalcique, les effets de ce métabolisme en général sur le cancer du sein s'avèrent donc importants à explorer.

De même, la vitamine D qui est un élément essentiel au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme, aurait un effet suppresseur de tumeur en inhibant la prolifération des cellules cancéreuses. Une revue de la littérature montre qu'un taux faible de vitamine D pourrait donc être un facteur de risque pour développer des maladies cancéreuses, notamment le cancer du sein.[5]

Ces dernières années, la vitamine D a attiré l'attention pour son bénéfice potentiel sur la cancérogénèse. Une des études portant sur le rôle de la vitamine D sur le cancer a rapporté que la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)2D3), la forme biologiquement active de la vitamine D convertie à partir de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), a un effet anticancéreux par le mécanisme d'induction de la différenciation et l'apoptose et l'inhibition de l'angiogenèse des cellules cancéreuses en croissance.[6]

En Afrique de l'Ouest, il n'a été recensé d'étude récente pouvant évaluer ce caractère de la vitamine D dans la population africaine dans le cancer du sein féminin, de même que du bilan phospho-calcique dans sa

globalité. Ce qui nous a conduit à entreprendre cette étude sur les troubles phosphocalciques dans le cancer du sein chez la femme, au Mali.

2. OBJECTIFS

2.1 Objectif général

Evaluer l'intérêt de doser les marqueurs biochimiques du métabolisme phosphocalcique au cours du cancer du sein féminin.

2.2 Objectifs spécifiques

1. Constituer une cohorte de femmes ayant un cancer de sein nouvellement diagnostiqué à Bamako ;
2. Doser les marqueurs du métabolisme phospho-calcique (vitamine D, calcium, phosphore, PTH, créatinine) chez les femmes ayant un cancer de sein nouvellement diagnostiqué à Bamako et leurs témoins ;
3. Identifier des facteurs de risques sociaux démographiques du cancer du sein à Bamako ;
4. Rechercher une association entre le taux de vitamine D et le risque de cancer du sein.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Le cancer du sein

3.1.1. Définition

Le cancer du sein est une tumeur maligne survenant à la suite d'une prolifération anormale et anarchique de cellules aux dépens des glandes mammaires. Les cancers du sein les plus fréquents (95%) sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire se développant à partir des cellules épithéliales (carcinome) de la glande mammaire (adénome)[7].

On distingue :

- Les adénocarcinomes in situ dans lesquels les cellules cancéreuses se localisent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure.
- Les adénocarcinomes infiltrants où les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules. Ils sont le plus souvent canaux ; le cancer lobulaire infiltrant est plus rare. Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps.

Les autres formes de carcinome sont : le carcinome médullaire ; carcinome mucineux ; carcinome tubuleux ; carcinome papillaire.

Le diagnostic positif est avant tout clinique (aspect peau d'orange ; masse dure au toucher douloureux ou non ; extension de la tumeur à la paroi thoracique ou à la peau) ensuite confirmé par un examen anatomo-cytopathologique.

3.1.2. Épidémiologie

Le cancer du sein chez la femme représente 2,3 millions de cas soit 11,7% de tous les cancers au monde devant le cancer du poumon et le cancer colorectal, entraînant environ 685 000 décès par an (6,9%).

Les données de GLOBOCAN 2020 estiment environ à 2.261.419 nouveaux cas de cancer par an en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale.[8]

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme et la deuxième cause de décès de tous les cancers dans les 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde. Il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes avec un pourcentage de 24,5 suivis par le cancer colorectal et du poumon. [9]

La répartition du cancer du sein est très inégale d'un pays à l'autre, d'un continent à un autre comme le montre les données suivantes :

- 27% Amérique du Nord,
- 26% en Europe de l'Ouest,
- 20% en Europe de l'Est,
- 17% en Afrique du Sud – Est,
- 15% en Afrique de l'Ouest,
- 12% au Japon.

Les taux annuels sont les plus élevés dans les pays industrialisés (Amérique du Nord, Europe sauf le Japon), les plus bas en Afrique et en Asie).

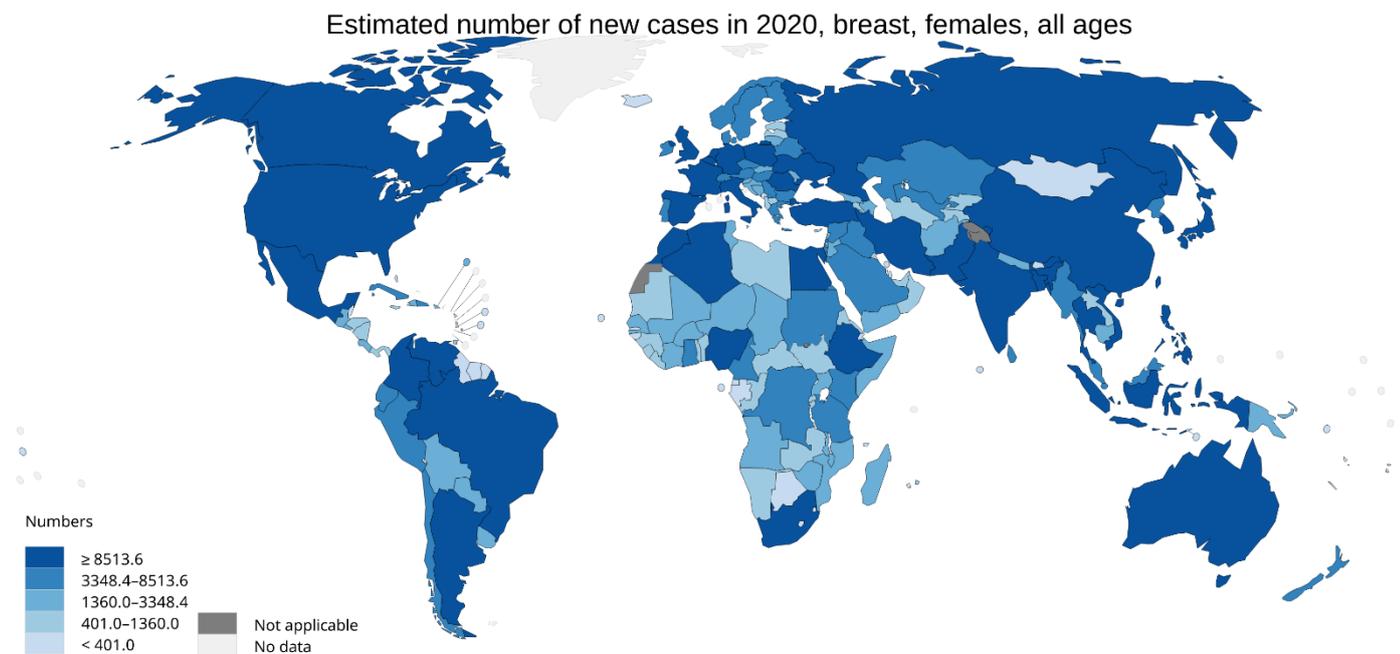


Figure 1: Incidence du cancer du sein dans le monde [2]

Au Mali, le cancer du sein représente 24,8% des cancers chez la femme en 2020 selon le rapport d'analyse de GLOBOCAN[2].

Estimated number of new cases in 2020, Africa, World, Mali, females, all ages

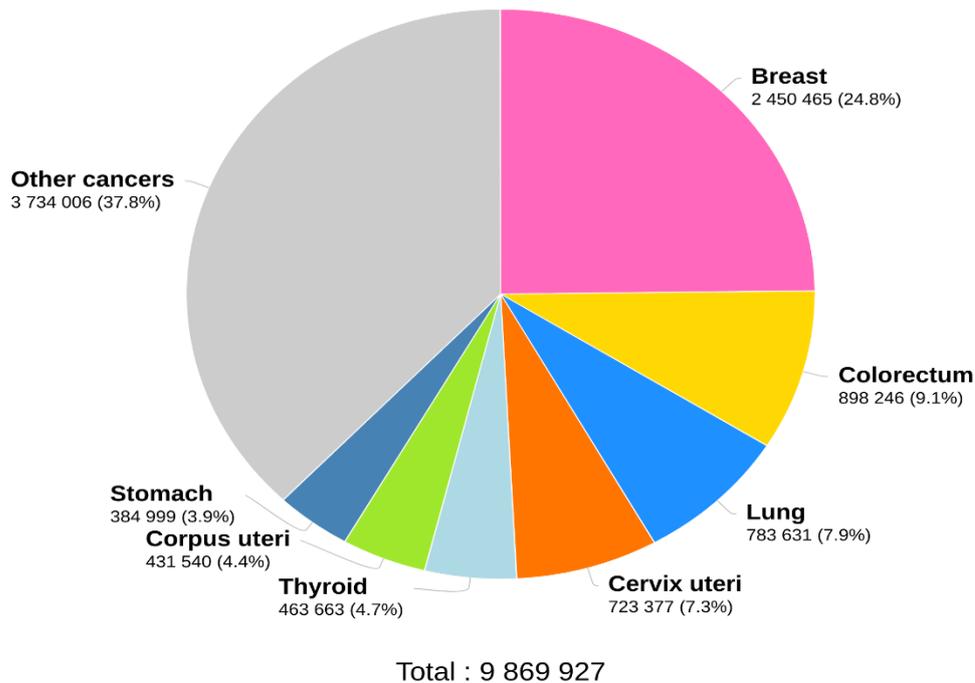


Figure 2: Incidence du cancer du sein par rapport aux autres cancers dans la population féminine au Mali en 2020 [2]

3.1.3. Anatomie du sein

Les seins, généralement considérés comme symbole de féminité, sont des organes de nature glandulaire situés sur la partie antéro- supérieure du thorax et reposant sur le muscle grand pectoral ; ils ont pour fonction biologique la production, le stockage et l'excrétion de lait lors de la naissance d'un enfant permettant ainsi donc la nutrition de l'enfant.

➤ Structure du sein

Les seins ont un aspect différent d'une femme à une autre, ils ont pourtant la même composition, ce sont simplement les proportions et les formes qui diffèrent.

Plusieurs structures sont en corrélation pour former cette masse visible : le tissu glandulaire, adipeux et conjonctif.

Le tissu glandulaire est composé de 15 à 20 lobes indépendants, divisés en lobules qui sont eux-mêmes subdivisés en alvéoles, aussi appelés acini. Ces alvéoles constituent la partie sécrétoire du sein ; en effet, par suite d'une grossesse, le lait est élaboré en continu et stocké dans ceux-ci avant d'être

expulsé par des canaux par contraction de ces cellules. Ces canaux, nommés canaux galactophores, ont pour rôle de collecter le lait produit dans les acini et de le conduire jusqu'au mamelon pour être ainsi administré au nourrisson. Il en existe de 3 types, de taille croissante et de composition différente ; tout d'abord intra lobulaire (ou de troisième ordre), c'est-à-dire propre à chaque alvéole, interlobulaire (ou de deuxième ordre) pour chaque lobule, puis interlobaire (ou de premier ordre) pour chaque lobe. Ces derniers convergent vers le mamelon où ils s'élargissent, formant alors les sinus lactifères puis se rétractent et aboutissent aux pores du mamelon. Le nombre de ces pores est proportionnel au nombre de canaux.

Le tissu adipeux n'a pas de fonction autre que combler l'espace présent entre ces différentes structures. Il détermine en règle générale le volume et la forme des seins ; sauf lors de la grossesse et de l'allaitement, l'augmentation de volume est due cette fois-ci à l'accroissement du tissu glandulaire et l'engorgement des alvéoles. On distingue 2 couches de graisse : la couche antérieure pré glandulaire, absente au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, et la couche postérieure séparée de l'aponévrose du muscle pectoral par le tissu conjonctif.

Le tissu conjonctif est de constitution variable selon la localisation dans le sein. En effet, le tissu interlobaire et interlobulaire est dense contrairement au tissu intralobulaire, aussi appelé tissu palléal, de consistance lâche.

D'une vision globale, le sein peut être divisé en 5 régions distinctes : 4 quadrants (inféro ou supéro-interne, et inféro ou supéro-externe) et la plaque aréolo-mamelonnaire. Le quadrant supéro-externe est le plus souvent impliqué dans le cancer du sein, car il comprend la majeure partie du tissu mammaire [10].

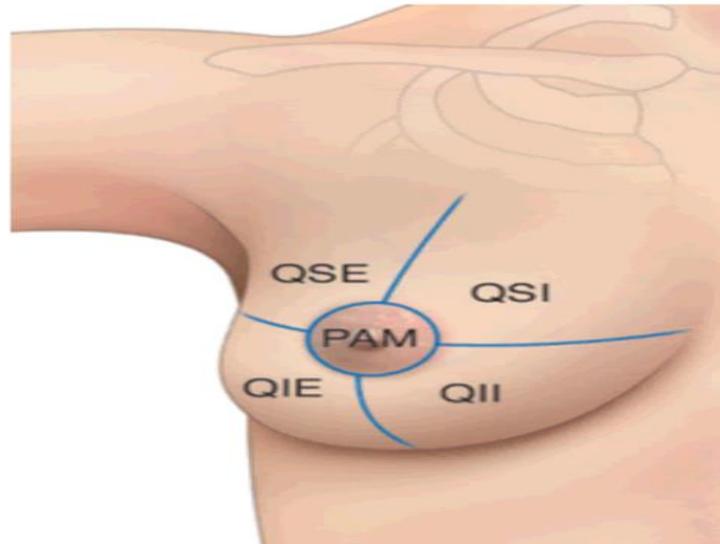


Figure 3: Quadrants du sein [11]

La plaque aréolo-mamelonnaire comprend, comme son nom l'indique, l'aréole et le mamelon. A cet endroit, on observe un amincissement de la peau et l'absence de tissu adipeux. De ce fait, l'aréole adhère directement à la glande mammaire par les ligaments de Cooper, c'est pourquoi elle ne peut pas glisser sur les tissus sous-jacents comme les autres parties du sein. L'aréole se caractérise par un disque pigmenté de 15 à 30mm de diamètre possédant des glandes sébacées visibles à l'œil nu nommées les tubercules de Morgani.

Celles-ci sécrètent une substance huileuse permettant de lubrifier le mamelon, c'est pourquoi elles deviennent plus nombreuses et volumineuses lors de la grossesse et de la lactation, et sont alors appelées les tubercules de Montgomery. Au centre de cette aréole, séparé par un sillon, se trouve le mamelon. Celui-ci est également pigmenté, et dispose d'un muscle mamillaire qui, lorsqu'il se contracte, projette le mamelon en avant, on appelle cela le thélotisme. [12] Comme évoqué précédemment, les canaux galactophores débouchent par les pores situés à cet endroit, ils sont par ailleurs recouverts de kératine lors de leur inactivité.

La fixation du sein se fait par différents moyens. Les ligaments de Cooper, semblables à des travées de tissu conjonctif, relient la glande mammaire à la peau et aux muscles pectoraux, formant alors les crêtes de Ducret. Ce soutien est complété par des attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire ainsi que des sillons sous-mammaires, mais reste tout de même peu développé, car aucun muscle n'existe à cet effet (Figure 2).

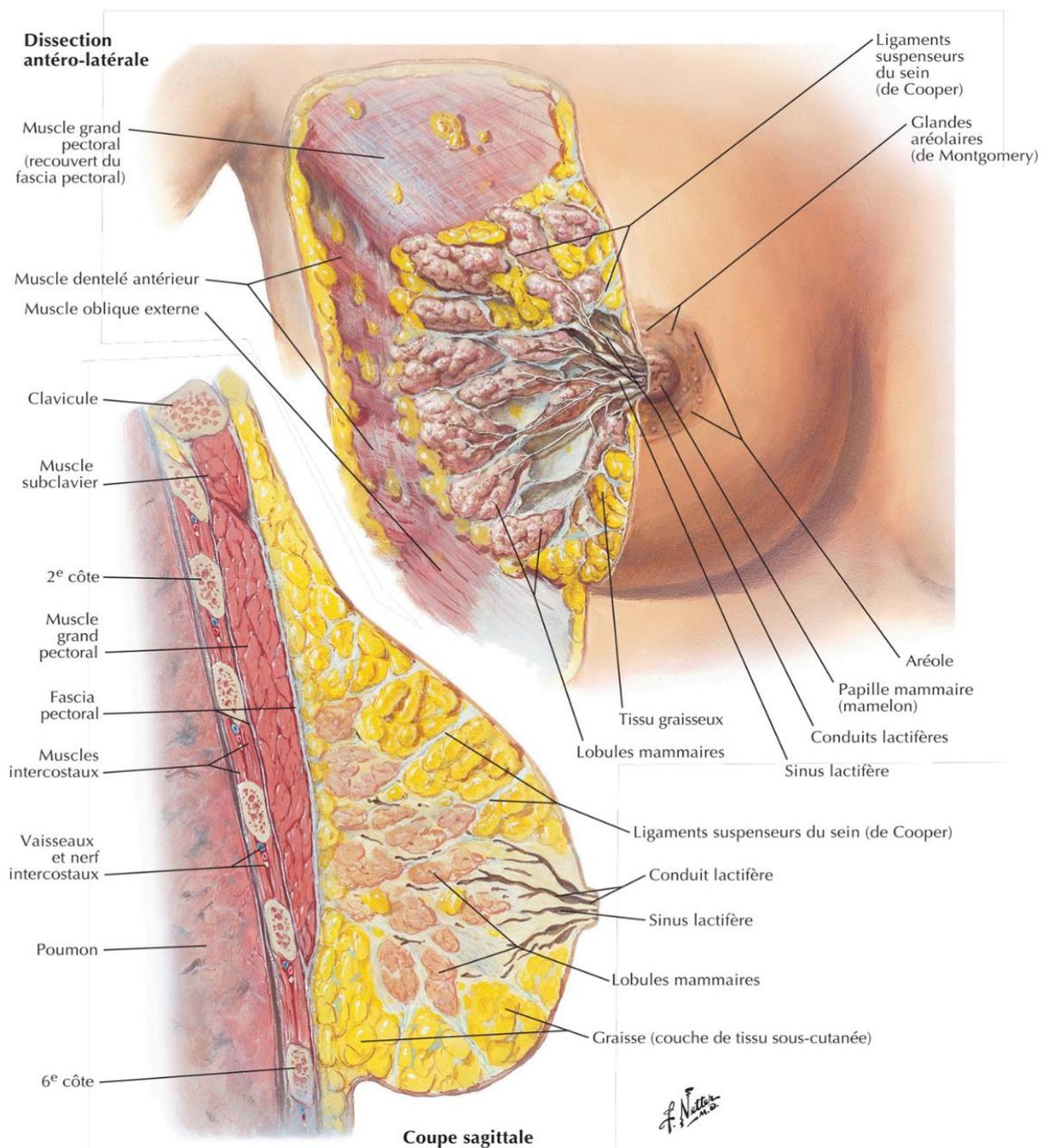


Figure 4: Anatomie de la glande mammaire [13]

➤ Vascularisation et système lymphatique

Au niveau artériel, la partie externe du sein est vascularisée par :

- Les branches de l'artère axillaire
- L'artère thoracique latérale
- L'artère acromiale

La partie interne du sein est vascularisée par :

- Des rameaux perforants de l'artère thoracique interne
- Des rameaux des artères intercostales

Concernant le système veineux, la partie interne du sein est surtout vascularisée par la veine thoracique interne, et la partie externe du sein est par les branches de la veine axillaire.[14]

Le sein est également parcouru par de nombreux vaisseaux lymphatiques ; ces vaisseaux lymphatiques permettent le transport de la lymphe jusqu'aux ganglions lymphatiques, impliqués dans le système immunitaire, par la lutte contre les infections.

Il existe différents types de ganglions que l'on peut visualiser sur la figure 2, présents autour des deux seins :

- Les ganglions axillaires au niveau de l'aisselle. On compte 30 à 50 ganglions par aisselle, répartis en trois niveaux selon leur proximité avec le muscle grand pectoral.
- Les ganglions sus-claviculaires, au-dessus de la clavicule.
- Les ganglions sous-claviculaires, en dessous de la clavicule.
- Les ganglions mammaires internes autour du sternum. [15]

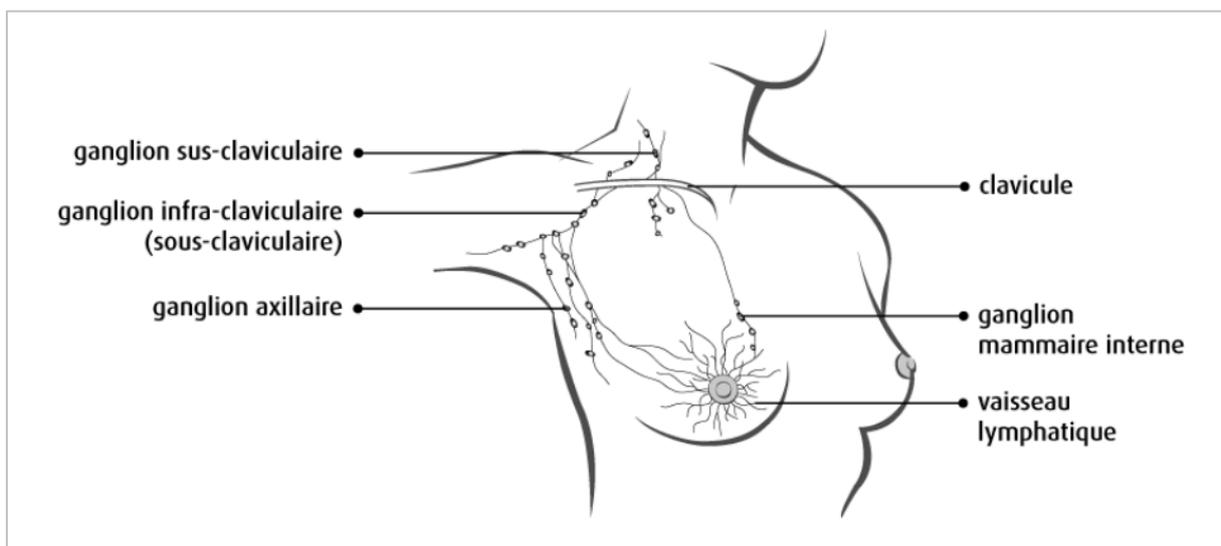


Figure 5: Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein[15]

➤ **Innervation**

Le sein est innervé par les rameaux cutanés antérieurs et latéraux des deuxièmes et sixièmes nerfs intercostaux. L'activité sécrétoire des glandes mammaires est sous le contrôle de l'innervation sympathique en plus du contrôle hormonal.

3.1.4. Etiopathogénie

L'étiologie des cancers du sein n'est pas bien connue. Les facteurs de risques du cancer sont souvent à tort considérés comme des facteurs devant jouer un rôle dans le processus carcinogénétique.

En réalité, leur seule caractéristique est une liaison statistique significative avec la maladie. Leur identification a un double intérêt :

- ✓ Servir de base à l'élaboration d'hypothèses explicatives qui sont à vérifier par des études expérimentales,
- ✓ Repérer un sujet qui peut faire l'objet d'une surveillance accrue : c'est ce qui doit intéresser le praticien.

On distingue deux types de facteurs de risque des cancers du sein : les facteurs modifiables définis comme des facteurs qui peuvent être corrigés et les facteurs non modifiables sur lesquels le soignant ou la patiente n'a aucune influence.

3.1.4.1. Facteurs de risques non modifiables

➤ **Age**

Le cancer du sein est une pathologie dont l'incidence augmente régulièrement avec l'âge. Il survient majoritairement chez la femme de plus de 40 ans : 0,4% des femmes de 40 à 50 ans et 6,9% des femmes de 60 à 70 ans.[16]

➤ **Exposition aux œstrogènes**

Le cancer du sein est une pathologie sensible aux hormones ovariennes. Une période de longue exposition aux œstrogènes, secondaire à une puberté précoce ou à une ménopause tardive, augmente le risque de cancer du sein.

Le risque de cancer du sein augmente également avec l'âge de la première grossesse, cependant, il diminue avec le nombre de grossesses. L'effet protecteur de l'allaitement sur la survenue du cancer du sein reste discuté, toutes les études ne sont pas unanimes. Une méta-analyse publiée en 2002, évaluant

le risque de cancer en fonction de l'allaitement, a rapporté que risque de cancer du sein baissait de 7% pour chaque nouvelle grossesse menée à terme, et de 4,3% pour chaque année d'allaitement [17].

➤ **Facteurs génétiques**

La femme dont une parente au premier degré (parents ou fratrie) a eu un cancer du sein risque environ deux fois plus d'en être atteinte. Plus il y a de parentes au premier degré atteintes d'un cancer du sein, plus le risque est grand. Le risque n'est pas aussi élevé quand il s'agit de parentes au second degré.[18]

Il s'explique par des facteurs génétiques de prédilection au cancer du sein (mutation génétique) ou de prédilection à des facteurs de risque de cancer du sein comme l'âge précoce des ménarches inférieure à 12 ans ou l'âge tardif de la ménopause supérieure à 52 ans.

- ✓ Mutation du gène BRCA1 (chromosome 17) : risque de cancer de l'ovaire de 45% et de cancer du sein de 80%.
- ✓ Mutation du gène BRCA2 (chromosome 13) : risque cumulatif de cancer de 25% [19].
- ✓ Mutation du gène TP 53 (chromosome 17) : risque de cancer du sein de 50% et peut intervenir dans d'autre type de cancers.

➤ **Mastopathies bénignes**

Seules les mastopathies prolifératives augmentent le risque de cancer du sein qui est multiplié par 2 en cas d'hyperplasie et par 4 en cas d'hyperplasie avec atypies cellulaires.

➤ **Densité mammaire**

Il existe une corrélation entre la densité mammaire à la mammographie et la survenue de cancer du sein. Chez les femmes dont la densité mammaire était supérieure ou égale à 75%, un risque 5 fois plus élevé de développer un cancer du sein par rapport aux femmes dont la densité mammaire était inférieure à 75% (95% CI = 3,6- 7,1). Ces résultats étaient retrouvés chez des patientes ménopausées et non ménopausées [20].

3.1.4.2. Facteurs modifiables

➤ **Facteurs hormonaux**

Le cancer du sein est dit « hormono-dépendant », en raison du rôle favorisant d'un terrain d'hyperœstrogénie absolu ou relatif :

- Absence d'allaitement
- Nulliparité
- Traitement hormonal de la ménopause prolongé (> 10 ans)
- Contraception œstroprogestative
- Obésité (aromatisation des androgènes en œstrogènes dans les adipocytes)

➤ **Le niveau socio-économique**

Les femmes qui ont un niveau de vie élevé ont un risque multiplié par deux. Il pourrait s'agir du stress entraînant une dysovulation et la carence en progestérone, mais aussi le rôle des facteurs nutritionnels avec la consommation de lipides, de protides, de boissons alcoolisées et de tabac.

3.1.5. Prévention du cancer du sein [21].

La prévention du cancer du sein passe par des mesures essentielles telles qu'entre autres :

- adopter une alimentation saine ;
- pratiquer une activité physique régulière ;
- réduire la consommation d'alcool ;
- arrêter la consommation de tabac ;
- limiter l'exposition aux plastiques, produits chimiques et rayonnement
- allaiter si possible son enfant
- avoir une prudence au niveau gynécologique, surtout concernant la prise de contraception hormonale.

3.1.6. Classification du cancer de sein.

L'évaluation précise du stade d'évolution d'un cancer nécessite un ensemble d'exams permettant d'évaluer l'étendue de la maladie. Elle a trois objectifs :

- Thérapeutique : permettre d'établir le traitement le plus adéquat pour le patient.
- Pronostique : tenter de prévoir l'évolution de la maladie.
- Prospectif : aider de futures patientes en répertoriant votre réponse au traitement et en la comparant aux réponses d'autres traitements à un même stade du même cancer. Ceci est nécessaire pour que les médecins puissent déterminer quel traitement donne les meilleurs

résultats selon les patients et les cancers, de façon à écarter les traitements donnant les réponses les moins performantes.

➤ **Le principe**

La classification en stades a été proposée par le chirurgien français, P Denoix entre 1943 et 1952, pour le cancer du sein, qui est toujours valable. L'objectif était d'avoir un langage commun dans le monde pour la définition du pronostic et du traitement.

C'est un code standard international, proposé en 1959, à travers lequel les équipes de cancérologie décrivent l'extension d'un cancer. Le système appliqué est le système T.N.M. de l'**American Joint Committe on Cancer**

- La lettre T (Tumeur) : suivie d'un chiffre allant de 0 à 4 décrit la taille de la tumeur et son extension à la peau ou à la paroi du thorax sous le sein. Par exemple, les tumeurs classifiées T4 sont les plus importantes et sont étendues aux tissus entourant la glande du sein.
- La lettre N (Node qui signifie ganglion en français) : suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques situés près du sein sous l'aisselle et, si c'est le cas, si les ganglions touchés sont fixés à d'autres structures anatomiques.
- La lettre M (Métastase) : suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants (s'il a métastasé par exemple dans les poumons ou dans les os) ou aux ganglions lymphatiques qui ne sont pas près du sein comme ceux situés au-dessus de la clavicule.

Tableau I: Classification TNM du cancer du sein [22]

T	N	M	Stade pronostique " anatomique"
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0-1	N1mi	M0	IB
T0-1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	
T0-3	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	
T4	N0-2	M0	IIIB
Tout T	N3	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

3.2. Métabolisme Phosphocalcique

Le calcium et le phosphore sont les éléments minéraux les plus importants dans l'organisme. Ils sont principalement concentrés dans les tissus osseux (dans 90% des cas).

3.2.1. Besoins et sources

Le calcium et le phosphore sont apportés principalement par l'alimentation. La teneur des aliments en Calcium et Phosphore est extrêmement variable. Elle dépend de l'espèce végétale, du stade végétatif, de la nature du sol. En revanche, on peut retenir que les céréales sont pauvres en calcium, mais moyennement riches en phosphore. Les résidus (les issus), le son, la farine basse sont très riches en phosphore.

Les laitages couvrent généralement les besoins en calcium.

Les poudres d'os sont les meilleures sources de ces deux minéraux.

Les racines et les tubercules sont pauvres en calcium et phosphore.

L'alimentation apporte en moyenne 1g/j et l'organisme a besoin de 400 mg /j.

Les besoins varient avec l'âge et sont plus importants chez l'adolescent, la femme enceinte ou allaitante.

Manifestations carentielles

Dans une ration équilibrée, le rapport calcium/phosphore doit être compris entre 1,2 et 1,6 [23].

- Si le rapport est supérieur à **1,6**, l'os devient friable et peut se casser facilement : c'est l'ostéoporose.
- Si au contraire ce rapport est inférieur à **1,2**, l'os devient mou et peut se déformer facilement : l'ostéomalacie.

Le rachitisme est également une anomalie due au manque de ces deux éléments minéraux. Il se manifeste par une déformation des os au niveau des articulations.

3.2.2. Métabolisme du calcium

L'**absorption** est adaptée en fonction des besoins. Le transfert de calcium à l'intérieur du cytoplasme peut se faire, soit par une protéine de transport qui est la Ca-binding protein dont la synthèse est favorisée par la 1,25 (OH)₂ D₃, soit par inclusion dans une vésicule. Le transport hors de la cellule vers le sang se fait contre le gradient de concentration grâce à une pompe activée par le calcium, Na⁺/ATPdépendante au niveau de la membrane basale latérale. Si l'apport calcique est normal ou faible, le mode d'absorption serait plutôt actif donc saturable et sous dépendance de la vitamine D (par son action sur la synthèse de la Ca-binding protéin). En cas d'apport important de calcium, le transport serait passif, non saturable. La réabsorption du calcium se fait au niveau du tube distal du néphron sous l'influence régulatrice de la parathormone

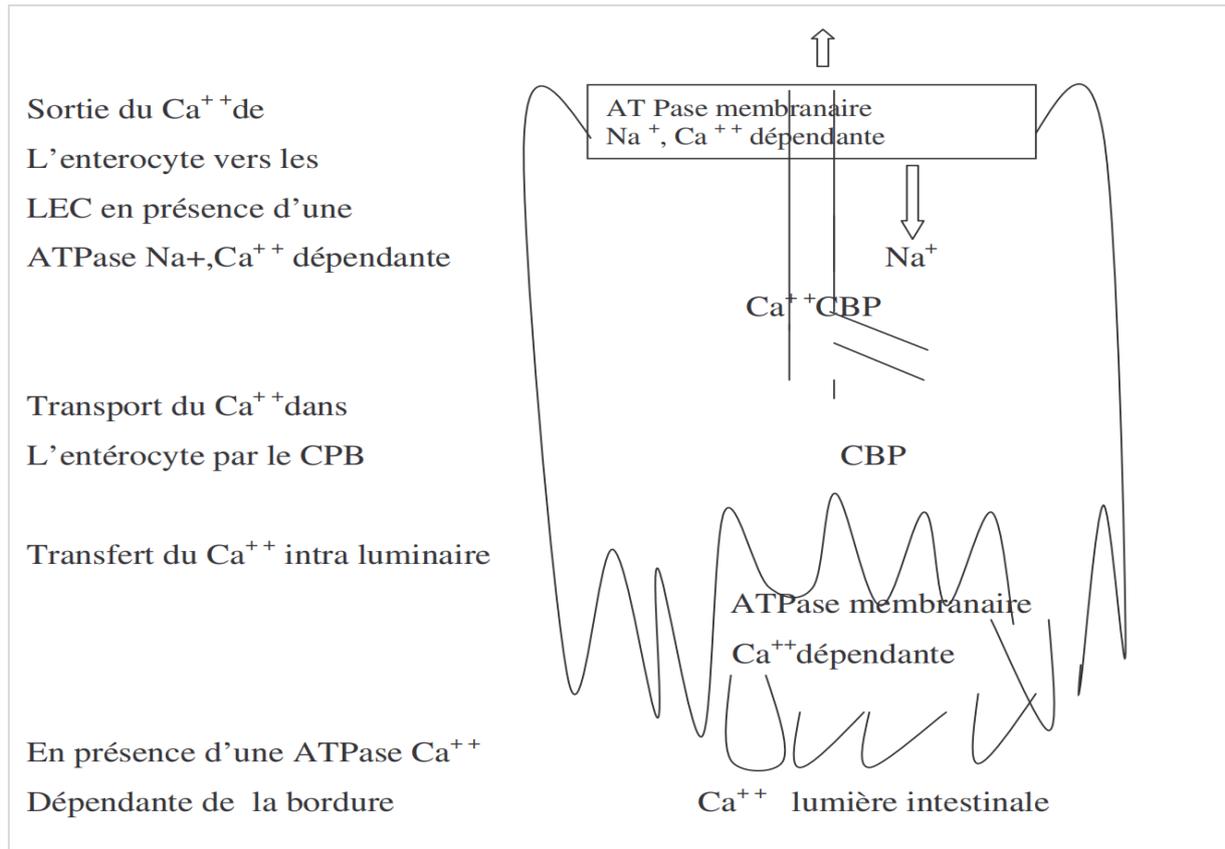


Figure 6: Absorption du calcium [24]

L'élimination : Elle peut se faire soit par voie rénale, soit dans les fèces. Au cours de l'élimination rénale, seul le calcium ultra-filtrable filtré au travers le glomérule rénal et plus de 95% sont réabsorbés dans les tubules rénaux. L'élimination fécale est constituée par du calcium alimentaire non absorbé et du calcium contenu dans les différents sucs digestifs.[25]

La régulation : Le calcium sanguin (calcémie) est, pour moitié, lié aux protéines, l'autre moitié est libre (ionisée) et régulée très précisément par la PTH, la vitamine D et dans une moindre importance, par la calcitonine. Ainsi par exemple, une hypocalcémie entraîne la sécrétion de la PTH.[26]

3.2.3. Métabolisme du phosphore

L'absorption du phosphore se déroule majoritairement au niveau de l'intestin grêle de manière passive, mais également par transport actif. Le phosphore est présent dans les phosphoprotéines, les phospholipides, les acides nucléiques, l'ATP, etc. L'absorption digestive est essentiellement jéjunale et s'effectue grâce à un mécanisme de transport actif en présence d'ions calcium et sodium. La réabsorption du phosphore se fait au niveau du tube proximal du néphron sous la dépendance de parathormone qui favorise l'élimination de celui-ci par l'inhibition de sa réabsorption tubulaire [27].

L'élimination : Elle peut être fécale, mais aussi et surtout rénale. Le phosphate inorganique ultra-filtrable est filtré au niveau du rein, mais 90% sont réabsorbés par le tubule proximal.

Régulation : Le phosphore est régulé par le Fibroblast - Growth - Factor 23 (FGF - 23) (inhibe la conversion de la 25-hydroxyvitamine D3 en 1,25- dihydroxyvitamine D3 dans les tubes rénaux, ce qui crée une carence relative en vitamine D3 active) et la parathormone (PTH).

Contrairement au calcium, le phosphore ne possède pas d'hormones régulatrices propres. Cependant, les métabolismes sont étroitement liés, et toute modification de l'homéostasie calcique aura une action sur l'homéostasie du phosphore. La quantité de phosphore absorbée est proportionnelle à la quantité dans la ration. Il y a un important recyclage salivaire de phosphate inorganique (Pi). Par conséquent, les facteurs diminuant l'absorption de Pi de la ration gênent aussi l'absorption de Pi issu de la salive. L'intestin grêle est le site majeur de l'absorption de phosphore. De nombreux éléments comme le Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺, Fe²⁺, forment des complexes inabsorbables avec le phosphore. Des quantités importantes de ces éléments dans la ration peuvent diminuer l'absorption du phosphore[28].

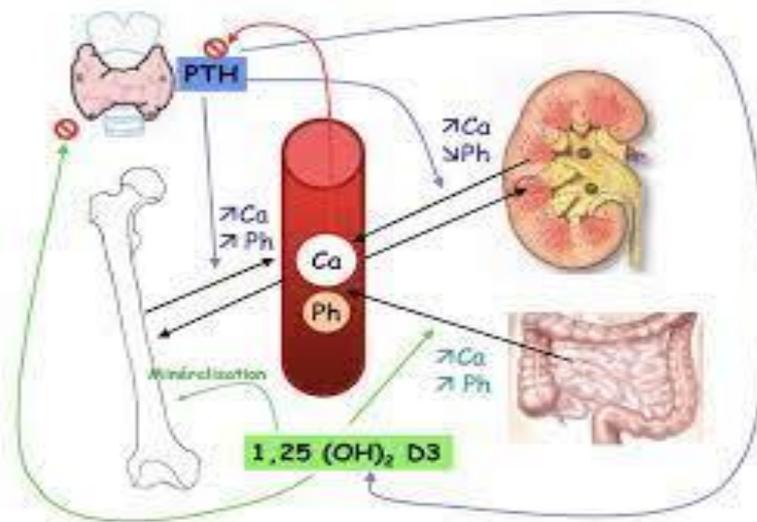


Figure 7: Métabolisme phosphocalcique[29]

3.2.4. Parathormone (PTH)

C'est un polypeptide composé d'une chaîne de 84 acides aminés. A moyen terme, en réponse à une hypocalcémie soutenue, il y a eu augmentation de la sécrétion de la PTH grâce la mobilisation de stock intracellulaire d'hormone déjà synthétisée. A long terme, l'augmentation de la sécrétion de la PTH ne peut plus résulter de la seule mobilisation des stocks hormonaux existants. L'accroissement nécessaire de la sécrétion de la PTH ne peut se produire qu'en modifiant la capacité proximale au moyen de l'accroissement du nombre de cellules parathyroïdiennes résultant d'une prolifération cellulaire. e

calcitriol inhibe la transcription de l'ARN de la pré pro PTH et il existe une relation inverse entre la concentration plasmatique de Mg^{++} et la sécrétion de PTH. Le phosphore stimule la sécrétion de PTH.

Effet biologique de la parathormone : La PTH est avec le calcitriol la principale hormone stimulant la résorption osseuse du calcium [24].

Avec les glandes parathyroïdes, le rein joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique. A un stade initial d'IRC la rétention de phosphore induit une réponse adaptative comprenant une diminution de la production de calcitriol (1,25 (OH)₂ vitamine D) par le rein et un abaissement du seuil rénal de réabsorption du phosphate. La phosphatémie tend à être basse ou normale. La diminution du calcitriol circulant induit une baisse de la calcémie avec une réaction hyperparathyroïdienne secondaire. Ce n'est qu'à un stade plus avancé de réduction néphrotique que l'on observe une diminution irréversible de synthèse du calcitriol et une hyperphosphatémie par dépassement des capacités excrétoires du rein. Le calcitriol étant un inhibiteur de la production de parathormone (PTH), sa diminution contribue au développement d'une hyperparathyroïdie . L'altération de la fonction rénale provoque donc une dysrégulation au niveau de plusieurs éléments responsables du métabolisme phosphocalcique. [30]

3.3. La vitamine D

3.3.1. Définition

La vitamine D est un terme général couvrant les vitamines D₂ et D₃ ; la vitamine D₂, ou ergocalciférol, et la vitamine D₃, ou cholécalciférol. La vitamine D₂ est synthétisée naturellement par les végétaux. La vitamine D₃ est synthétisée par l'organisme lorsque la peau est exposée au rayonnement ultraviolet (principalement aux rayons UVB) de la lumière du soleil [31]. Bien qu'elle ait été découverte et classée comme une vitamine, il est important de rappeler qu'en dépit de son nom, la vitamine D n'est pas une vitamine, mais est considérée comme une pro-hormone grâce à sa similarité avec les hormones stéroïdes[32] et de par son rapport avec l'organisme. Une vitamine est une substance dont notre corps a besoin en petites quantités et qu'il ne peut fabriquer lui-même, ce qui n'est pas le cas de la vitamine D qui est produite en partie par l'organisme. Le fait qu'elle puisse être produite par la peau et qu'elle ne soit donc pas nécessairement fournie par l'alimentation la rend différente des autres vitamines. La vitamine D devrait donc plutôt être considérée comme une prohormone, et non comme une vitamine.

On la trouve en faible quantité dans l'alimentation, les produits laitiers enrichis et les huiles végétales en étant la source la plus abondante. Le rôle le plus important de la vitamine D

est de réguler l'homéostasie de deux acteurs clés de la minéralisation osseuse, le calcium et le phosphore, mais elle joue également un rôle important dans de nombreuses fonctions biologiques dans tout l'organisme.

La vitamine D3 est un composé organique stéroïde, soluble dans les graisses, avec une activité pléiotropique dans l'organisme. Les sources de la vitamine D3 sont la synthèse dans la peau induite par le rayonnement ultraviolet (UV) B de la longueur d'onde 290 à 315 nm, fournissant 50 % à 90 % de l'ensemble de la vitamine et l'ingestion d'aliments qui contiennent cette vitamine.

3.3.2. Sources alimentaires

Seulement 10 % à 20% de la vitamine D circulante proviennent de l'alimentation (en dehors de toute supplémentation). Celle-ci contient de la vitamine D2 et de la vitamine D3 qui seront absorbées au niveau intestinal.

On retrouve la vitamine D2 dans les champignons (shiitake sec, bolet), les levures, les céréales (formes peu courantes dans notre alimentation). Les sources alimentaires de vitamine D3 sont principalement les poissons gras de mer (morue, sardine, flétan, saumon), foies d'animaux, jaune d'œuf, margarine, beurre, fromage. [33]

La teneur en vitamine D présente dans les aliments ou dans les médicaments peut être exprimée en Unités Internationales (UI) ou en microgramme (μg) : $1 \text{ UI} = 0,025 \mu\text{g}$ ou $1 \mu\text{g} = 40 \text{ UI}$. L'apport alimentaire quotidien en vitamine D d'un régime normalement équilibré est insuffisant pour satisfaire les besoins en vitamine D. En ce qui concerne les produits laitiers, seul le lait entier contient de la vitamine D dans sa partie lipidique (30 UI/l). Le lait maternel, quant à lui, est pauvre en vitamine D et dépend du statut vitaminique de la mère (en moyenne 40 UI/l)[34].

3.3.1. Source endogène : Synthèse cutanée

La vitamine D provient à 80-90% de la biosynthèse cutanée sous l'effet du rayonnement ultra-violet B (UVB) du soleil. Le 7-déhydrocholestérol (7-DHC ou provitamine D3 ou ergostérol) est un précurseur immédiat du cholestérol. Une faible quantité de ce 7-DHC cutané (5 à 15%), lorsqu'il est exposé aux rayons UVB (longueur d'onde 290 à 315 nm) subit une photolyse dans une région profonde de l'épiderme et se transforme en prévitamine D3. Celle-ci, intrinsèquement instable, va subir à température corporelle, une isomérisation thermique (réarrangement de ses doubles liaisons). Ce processus dure quelques heures avant d'aboutir à la vitamine D3.[35]

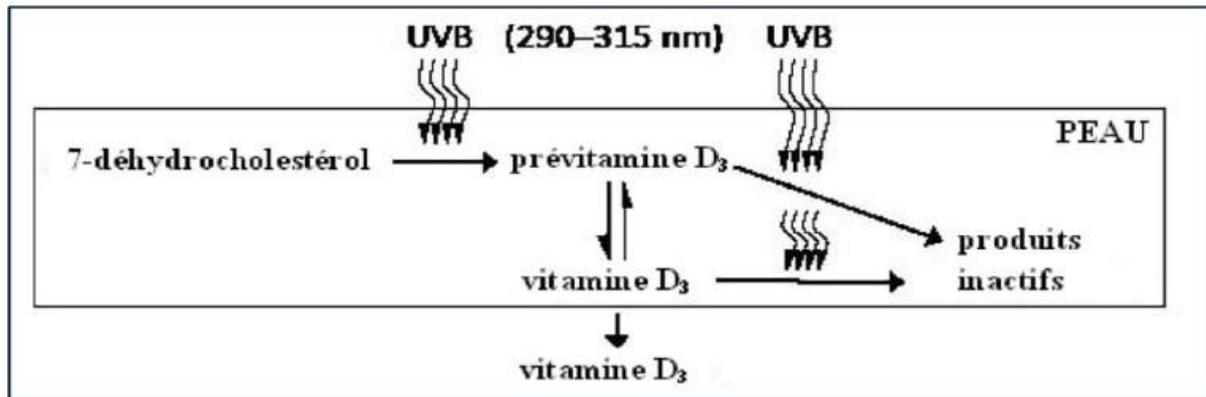


Figure 8: Origine endogène de la vitamine D₃[36]

Une exposition solaire prolongée ne peut engendrer un excès de vitamine D car au-delà d'un certain seuil d'exposition, la prévitamine D₃ et la vitamine D₃ produites seront transformées en composés inactifs. Le plateau sera atteint à 15 % de la valeur initiale de 7-DHC. La photoisomérisation dépend de la dose UV reçue. Après une exposition aux rayonnements UV, le pic sérique de vitamine D₃ est atteint en 24 à 48 heures, puis les concentrations déclinent de façon exponentielle avec une demi-vie de 36 à 78 heures. Molécule lipophile, elle peut être stockée pour une utilisation ultérieure dans le tissu adipeux, ce qui prolonge sa demi-vie de 2 à 6 mois [37].

La vitamine D₃ peut être considérée à ce niveau comme une "pro-hormone" car l'apport majeur vient de sa synthèse cutanée (contrairement à la définition d'une vitamine, que le corps ne peut produire).

3.3.2. Dosage biologique de la vitamine D

Autrefois, les carences en vitamine D étaient suspectées par la présence des signes cliniques accompagnant le rachitisme ou l'ostéomalacie carentielle. Mais ces signes cliniques étant peu spécifiques, surtout chez l'adulte (manifestations douloureuses, fatigabilité musculaire, impotence), le diagnostic de polyarthrose, voire de "sénescence" était souvent posé ou même parfois ignoré. Depuis, les méthodes de dosage de la vitamine D plasmatique sont apparues. On peut ainsi savoir si un patient est carencé ou non et mettre en place des mesures préventives ou thérapeutiques. Ce dosage est devenu essentiel à la détermination du statut vitaminique D et a pris un essor considérable.

3.3.3. Métabolisme

3.3.3.1. Production de vitamine D

La peau contient des quantités importantes de 7-déhydrocholestérol (7-DHC, provitamine D3) qui, lorsqu'il est irradié par la lumière UV (spectre UVB 280320), généralement celle du soleil, subit un processus en deux étapes pour former la vitamine D3. Au cours de la première étape, les UVB ouvrent le cycle B du 7-DHC pour former le pré-D3 qui s'isomérisé en D3 dans un processus thermosensible mais non catalytique. L'intensité des UVB et le niveau de pigmentation de la peau contribuent à l'ampleur de la formation de D3. La pigmentation de la peau et d'autres agents chromogènes qui peuvent absorber les UVB bloquent la production de D3, tout comme les vêtements et les écrans solaires. De plus, la saison et la latitude affectent l'intensité des UVB de la lumière du soleil, de sorte que les personnes vivant à des latitudes plus élevées ont une période de l'année plus courte pendant laquelle la lumière du soleil est capable de produire de la D3. La plupart des aliments, à l'exception des poissons gras, contiennent peu de vitamine D, à moins d'être enrichis, tandis que les poissons ne contiennent que de la D3, qu'ils tirent du plancton[38].

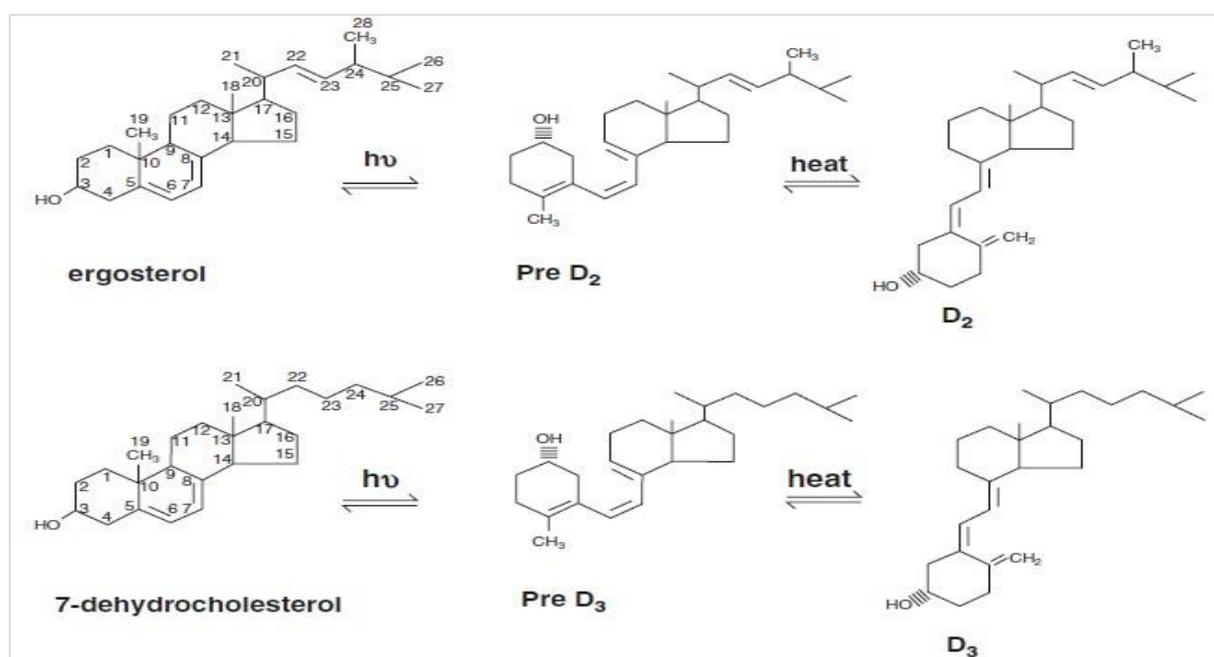


Figure 9: Production de la vitamine D [39]

Le cycle B du 7-DHC est rompu par les rayons ultraviolets B (UVB) pour former la provitamine D3 qui s'isomérisé selon un processus dépendant de la température pour former la vitamine D3. De la même manière, l'ergostérol dans les plantes et les champignons, lorsqu'il est exposé aux UVB, forme

de la prévitamine D2 qui s'isomériser en vitamine D2. La vitamine D2 ne diffère de la vitamine D3 que par sa chaîne latérale, qui comporte une double liaison entre C22 et C23 et un groupe méthyle en C24.

De nombreux aliments tels que le lait et le jus d'orange sont enrichis en D2. Il est important de savoir quelle vitamine D est consommée, que ce soit sous forme de compléments ou dans les aliments enrichis, car leur pharmacocinétique, leur métabolisme et la mesure de leurs métabolites par divers dosages immunologiques diffèrent.

Les différences structurelles entre la D2 et la D3 au niveau de la chaîne latérale affectent leur affinité pour la DBP, ce qui entraîne une élimination plus rapide de la D2 de la circulation, limite la conversion de la D2 en 25(OH)D2 par au moins certaines des 25-hydroxylases. Ainsi, des quantités équivalentes de D2 ne donnent pas un niveau de 25(OH)D aussi élevé ou aussi durable que celui de la D3. Cela dit, les métabolites actifs de la D2 et de la D3, à savoir la 1,25(OH)2D2 et la 1,25(OH)2D3, ont des affinités comparables pour le VDR et devraient donc avoir une activité biologique comparable.[40]

3.3.3.2 Catabolisme de la vitamine D

L'enzyme d'inactivation de la vitamine D, le CYP24A1 est une 24-hydroxylase mitochondriale, ubiquitaire, de la famille des cytochromes P450. Elle reconnaît à la fois le calcitriol et le calcidiol, sur lesquelles elle agit spécifiquement au niveau de la chaîne latérale aliphatique. Elle convertit les deux sécostéroïdes par hydroxylation sur le carbone C24, puis sur le C23, puis par clivage oxydatif de la chaîne latérale. L'hydroxylation sur le C24 aboutit au 24,25(OH)2D et au 1,24,25(OH)3D et constitue la première étape dans la voie d'inactivation qui se termine par la formation d'acide calcitroïque inactif [40]. Ainsi, elle limite les concentrations locales en calcitriol au niveau des différents tissus cibles et elle diminue également le pool de la 25(OH)D disponible pour la 1 α -hydroxylase. Prédominante dans le rein et l'intestin, elle est aussi localisée dans toutes les cellules cibles, contrôlant ainsi le taux de vitamine D3 active à l'échelle de l'organisme.

Il existe par ailleurs une voie de désactivation de la vitamine D, non catalysée par les cytochromes, mais qui induit une épimérisation sur le carbone 3 de la vitamine D et de ses métabolites.

La vitamine D et ses métabolites sont tous éliminés par voie fécale ou par les reins.

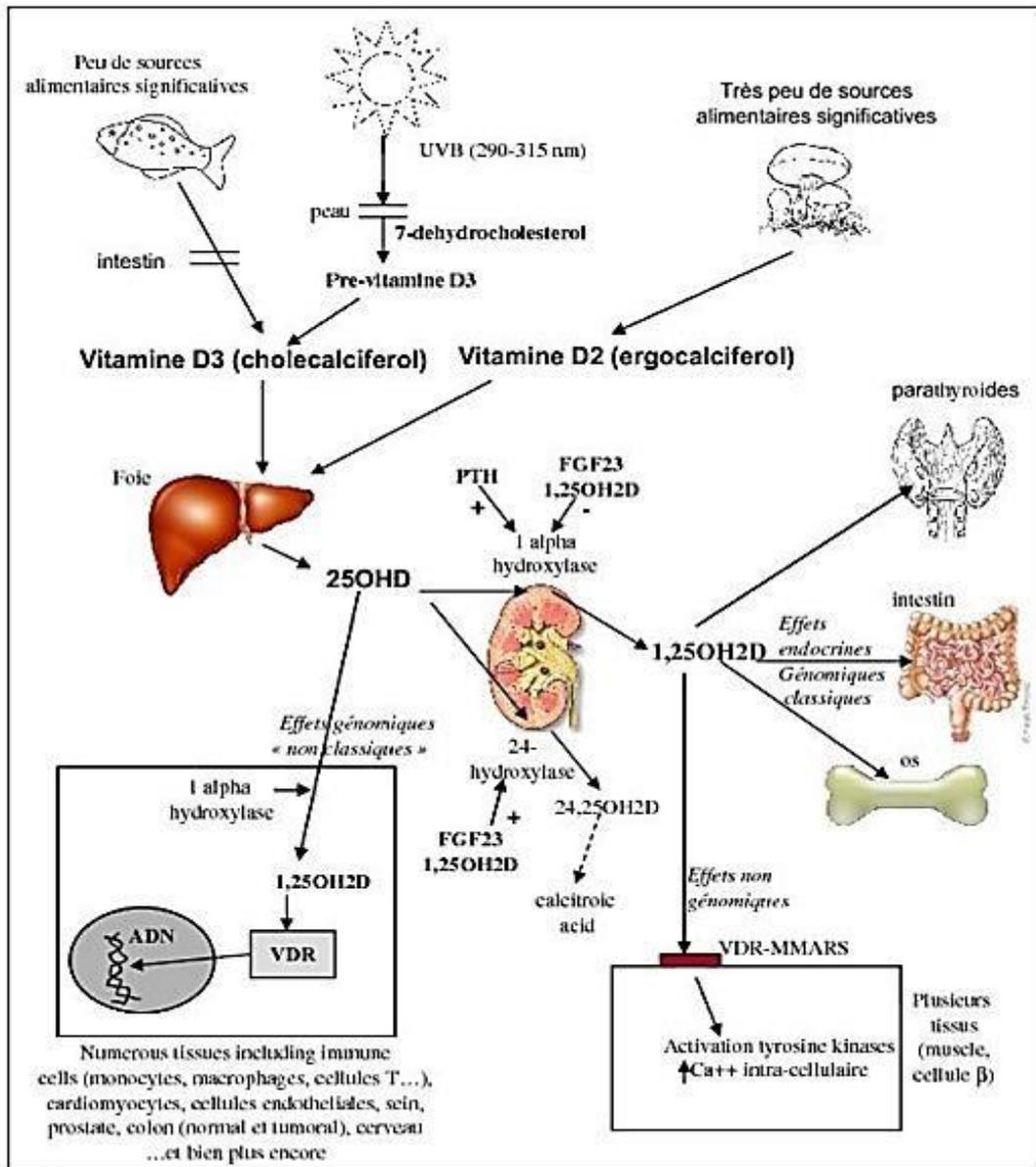


Figure 10: Résumé du métabolisme de la Vitamine D par Souberbielle[33]

3.3.4. Rôle biologique de la vitamine D

3.3.4.1. Homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux

La vitamine D est une des composantes majeures du métabolisme phosphocalcique. Les taux plasmatiques relativement faibles de calcium et de phosphore vont être ajustés avec précision à partir des entrées, des sorties et du stock osseux pour permettre le maintien de l'homéostasie phosphocalcique ainsi que la minéralisation du squelette. La vitamine D participe à cet équilibre [41]

3.3.4.2. Action pléiotrope : rôles extra-osseux

En général, les actions autocrines et paracrines sont impliquées dans les effets non classiques. Les cellules concernées possèdent la 1α -hydroxylase et le VDR : fibroblastes, chondrocytes, monocytes-macrophages, kératinocytes, cellules tumorales... Sous l'influence de la vitamine D, de nombreux gènes vont produire dans ces cellules des protéines qui n'ont pas d'action sur le métabolisme phosphocalcique, mais qui pourraient en expliquer les bénéfices extra-osseux.

Ainsi ont été répertoriés les effets de la vitamine D dans diverses fonctions de l'organisme :

- Neuromusculaires : sur la masse musculaire et la force musculaire ;
- Immunomodulatrices : dans la défense immunitaire contre des agents infectieux, dans certaines maladies auto-immunes, dans des maladies inflammatoires ;
- Antitumorales : différenciation, prolifération cellulaires, angiogénèse, apoptose ;
- Cardiovasculaires, métaboliques (diabète, dyslipidémies) ;
- Ainsi qu'en neurologie, grossesse, développement foetal ou mortalité [41].

3.3.6. Mode d'action

3.3.6.1. Récepteur de la vitamine D [42]

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ doit se lier au récepteur de la vitamine D (VDR) pour remplir ses fonctions. Le VDR est un récepteur nucléaire qui appartient à la famille des récepteurs nucléaires des stéroïdes. Il se lie à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, avec une affinité très élevée, ce qui est cohérent avec les faibles niveaux de l'hormone trouvés dans la circulation. L'affinité de la $25(\text{OH})\text{D}$ et d'autres métabolites pour le VDR est inférieure de deux ordres de grandeur, et la $25(\text{OH})\text{D}$ ne se lie au VDR que si elle est présente à des niveaux suffisamment élevés pour compenser sa faible affinité.

Des patients atteints de rachitisme de type I dépendant de la vitamine D, ne possédant pas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ont pu être traités lorsqu'on leur a administré de fortes doses de $25(\text{OH})\text{D}$, ce qui démontre la capacité de la $25(\text{OH})\text{D}$ à agir comme un analogue de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Chez les sujets sains, la $25(\text{OH})\text{D}$ devient toxique lorsque les concentrations sont si élevées qu'elle commence à se lier au VDR, provoquant des actions physiologiques de manière non régulée. Ainsi, en présence de niveaux toxiques de $25(\text{OH})\text{D}$, les niveaux de calcium et de phosphore dans le sérum sont fortement élevés, ce qui entraîne la calcification des tissus mous. Le VDR se lie aux régions régulatrices de gènes cibles avec son partenaire, le récepteur du X rétinoïque (RXR), un autre membre de la superfamille des récepteurs stéroïdiens, pour réguler la transcription des gènes. Les sites de liaison spécifiques sont connus sous le nom d'éléments de réponse à la vitamine D (VDRE). Une fois lié au VDRE, le VDR forme des complexes transcriptionnels qui augmentent ou diminuent la transcription du gène cible.

Le VDR a depuis été trouvé dans le pancréas, les cellules pituitaires, la peau, les cellules ovariennes, les cellules endothéliales aortiques, le placenta, les cellules T activées et un certain nombre de cellules cancéreuses. Au niveau cellulaire, le VDR se situe essentiellement dans le cytoplasme et dans la zone périnucléaire, et en quantité moins importante au niveau membranaire.

Les VDR ont été identifiés dans des topographies "calciques" de la vitamine D (intestin, rein, os, glandes parathyroïdes) et dans de nombreux tissus n'intervenant pas dans l'homéostasie phosphocalcique comme les cellules β pancréatiques, les kératinocytes, les cellules immunitaires, les cellules épithéliales bronchiques, les glandes prostatiques et mammaires.

3.3.6.2 Réseaux transcriptionnels VDR dans la malignité

La définition des mécanismes par lesquels le VDR exerce des effets anticancéreux souhaitables est un domaine de recherche important depuis le début des années 1980. En 1981, il a été démontré que le $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibait de manière significative la prolifération des cellules de mélanome humain *in vitro* à des concentrations nano molaires, et il a ensuite été démontré qu'il induisait la différenciation des cellules de leucémie myéloïde humaines et de souris en culture. À la suite de ces études, des effets antiprolifératifs ont été démontrés dans une grande variété de lignées cellulaires cancéreuses, notamment celles de la prostate, du sein et du côlon.

Afin d'identifier les gènes cibles critiques qui médient ces actions, des cribles complets *in silico* et transcriptomiques à l'échelle du génome ont analysé le transcriptome VDR antiprolifératif et ont révélé un large consensus sur certaines cibles, mais ont également mis en évidence une variabilité. Cette hétérogénéité peut en partie refléter les conditions expérimentales, les différences entre les lignées cellulaires et les véritables différences d'expression des cofacteurs propres aux tissus qui modifient l'amplitude et la périodicité des actions transcriptionnelles du VDR sur le plan transcriptionnel [43].

4.MATERIEL ET METHODES

4.1.Lieu d'étude

Le recrutement des cas de cancer du sein a été effectué dans les services d'oncologie médicale de deux CHU distincts :

- CHU Mère-Enfant le Luxembourg ;
- CHU du Point G.

La phase analytique a été réalisée au Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM).

A) Service d'oncologie médicale du CHU Mère-Enfant (CHUME) le Luxembourg

Les infrastructures du service d'oncologie médicale du CHUME le Luxembourg sont composées comme suit :

- Un bureau du chef de service (salle de consultation).
- Un bureau du major.
- Une salle de consultation (salle de consultation 2).
- Quatre salles d'hospitalisation de deux lits dont trois sont ordinaires et un vip équipé chacune d'une toilette.
- Une salle des internes.
- Une salle de garde.
- Une salle de préparation.
- Une salle de chimiothérapie ambulatoire (hôpital de jour) qui comporte deux lits et 12 fauteuils.
- Une unité de dispensation des produits anti-cancéreux.
- Trois toilettes dont deux dans les salles de chimiothérapie.

-Les ressources humaines :

Le personnel est composé de 29 agents répartis comme suit :

- Quatre (04) médecins oncologues (dont 2 en temps partiel) et 1 médecin généraliste et 4 internes.
- Un (01) pharmacien (responsable de l'unité de dispensation) et deux internes en pharmacie.
- Quatorze (14) infirmiers.
- Onze (11) techniciens supérieurs (dont quatre (04) bénévoles.

-Deux (02) techniciennes de surface.

-Deux (02) secrétaires (dont une bénévole).

-Un (01) psychologue.

B) Service d'hématologie et d'oncologie médicale du CHU Point G

Le service d'hématologie et d'oncologie médicale du CHU Point G comporte :

- 06 Chambres doubles : 12 lits
- 03 Chambres simples : 3 lits
- Hôpital du jour : 03 chambres comprenant 04 fauteuils, 16 lits
- 04 salles de consultation médicale
- Salle de consultation en soins palliatifs
- Salle de conférence
- Salle de consultation psychologique
- Salle de pansement
- Salle de hotte
- Bureaux des médecins
- Bureau de l'infirmière major
- Bureaux de l'infirmière coordinatrice
- Bureau de la secrétaire
- Salle de garde des infirmiers
- Salle de garde des garçons de salle
- Salle de stérilisation
- Salle de tri et de déchets
- Un magasin
- Une salle d'archivage
- Sanitaires et fluides médicaux

Les activités du service font intervenir les médecins spécialistes, généralistes, internes, infirmiers et techniciens de surface. Elles sont réparties comme suit :

- Les consultations de nouveaux malades et de suivis des patients déjà connus ;
- Les consultations de validation de chimiothérapie ;
- La préparation et l'administration de la chimiothérapie en hôpital du jour ;

- Les hospitalisations.

C) Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (C.I.C.M)

Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (C.I.C.M) a constitué notre cadre d'étude. Le CICM est situé dans le quartier de l'ex- base aérienne de Bamako, rue du Docteur Charles Mérieux.

Fruit de la collaboration entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux, le CICM a été mis en place suite à la signature de l'Accord- cadre N° 0956/1899 du 18 février 2004 entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux ainsi que la Convention du 16 janvier 2005 et son Protocole annexe du 11 mai 2011 entre le Ministère de la Santé et la Fondation Mérieux.

- 8 décembre 2003 : Création de la Fondation Mérieux Mali
- 15 janvier 2004 : Pose de la première pierre du CICM
- 17 janvier 2005 : Inauguration du CICM
- mai 2005 : Démarrage des activités.

Le CICM comprend :

- Une administration générale.
- Un centre de formation
- Un laboratoire d'analyses médicales dénommé Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) avec des activités de recherche et des activités de routine. La présente étude s'est déroulée dans le Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM).

Le CICM a pour mission de participer tout comme les autres structures du ministère de la Santé au développement sanitaire du Mali par le service rendu aux malades, la formation, la recherche et le renforcement des capacités dans le domaine du diagnostic biologique dans des conditions désintéressées au bénéfice de la population. Les ressources humaines du CICM sont composées de 29 agents, répartis entre les services techniques du LRM (17 agents) et les fonctions de support administratif, financier et logistique (12 agents). Le LRM se compose des Laboratoires 1 et 2 au sein desquels les activités de recherche et de diagnostic de routine sont effectuées. Le Laboratoire 1 offre le cadre et le matériel pour la réalisation des examens d'hématologie, de biochimie et d'immunologie et le Laboratoire 2 est celui des examens de microbiologie (bactériologie, mycologie et parasitologie).

4.2.Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, cas-témoins dont la collecte d'échantillon s'est déroulée du 16 août 2021 au 30 mars 2022.

4.3. Population d'étude

L'étude a concerné pour les cas, l'ensemble des patientes atteintes de cancer du sein nouvellement diagnostiqué dans les 2 services quel que soit le grade. Pour les témoins, toutes les femmes apparemment saines, exempt de cancer du sein accompagnant la malade ou venues au LRM pour leur bilan. Nous avons réalisé notre étude à partir des plasmas sanguins des patientes.

4.4. Critères d'inclusion et de non-inclusion

4.4.1. Critères d'inclusion

Pour les cas étaient incluses,

- toutes les femmes âgées de 18 ans ou plus avec un diagnostic positif de cancer du sein sur l'un ou les 2 seins, quel que soit le stade d'évolution et qu'elles soient hospitalisées ou non ;
- patientes suivies ou fréquentant l'un des sites concernés ;
- patientes n'ayant pas initié de traitement de chimiothérapie ;
- patientes ayant accepté de participer à l'étude ;
- Résider au Mali depuis plus d'un an avant l'inclusion dans l'étude.

Pour les témoins étaient incluses,

- Toutes les femmes âgées de 18 ans ou plus ne présentant pas de cancer du sein ou tout autre cancer et n'ayant pas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de tumeur bénigne du sein ;
- toutes femmes ayant accepté de participer à l'étude ;
- ayant des données de mammographie normale ou des preuves d'une consultation chez le gynécologue attestant de la normalité des seins ;
- Résider au Mali depuis plus d'un an avant l'inclusion dans l'étude.

4.4.2. Critères de non-inclusion

Pour les cas n'étaient pas incluses,

- Les patientes avec des antécédents de cancers autre que le cancer du sein ;
- Les patientes ayant résidé plus d'un an à l'étranger avant le diagnostic de leur cancer du sein au Mali ;
- Les patientes n'ayant pas accepté de participer à l'étude.
- les patientes n'étant pas dans la tranche d'âge décrite.

Pour les témoins n'étaient pas incluses,

- Les femmes n'étant pas dans la tranche d'âge décrite ;
- Antécédent personnel de cancer quel que soit le type ;
- Patientes souffrantes de pathologies ou autres conditions les empêchant de s'exposer normalement au soleil;

- Patientes ayant résidé plus d'une année dans un pays étranger avant l'inclusion dans l'étude ;
- Les patientes n'ayant pas accepté de prendre part à l'étude.

Les patientes ont été appariées selon l'âge.

4.5. Variables d'étude

Les variables ont été groupées en variables quantitatives et qualitatives.

Variables quantitatives : âge, taille ; poids ; IMC (Indice de Masse Corporel) âge a la ménarche ; durée de sommeil ; primigeste ; les éléments de la formule obstétricale ; nombre de mois d'allaitement ; fréquence de consommation d'aliment ; durée exposition au soleil ; variables biochimiques (calcémie, phosphorémie, taux de vitamine D, concentration en parathormone, créatinine)

Variables qualitatives : localisation ; niveau d'étude ; niveau social, état de ménopause ; exposition à certains facteurs de risque (tabac ; contraception hormonale) ; antécédents médicaux.

Définition spécifique des variables

Poids : il s'agit du poids du patient que nous avons utilisé pour calculer l'IMC :

IMC : indice de masse corporel obtenu par la formule $IMC = \frac{poids}{taille^2}$ (taille en mètre)

Âge : il s'agit de l'âge du patient. Nous avons défini les tranches d'âge par intervalle de 10 ans, obtenant ainsi les tranches d'âge suivantes : [20 - 29] ; [30 - 39] ; [40 - 49] ; [50 - 59] ; [60 - 69] ; [70 - 79] ; >80

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été calculé par la méthode du CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration) selon la formule suivante :

- **Si sujet de sexe masculin :**

Clairance (mL/min/1,73m²)= 141^a x (Pcr/0,9)^{-0,411} x (0,993)^{âge} si Pcr≤0,9 mg/dl

Clairance (mL/min/1,73m²)= 141^a x (Pcr/0,9)^{-0,411} x (0,993)^{âge} si Pcr>0,9 mg/dl

- **Si sujet de sexe féminin :**

Clairance (mL/min/1,73m²)= 141^a x (Pcr/0,9)^{-0,329} x (0,993)^{âge} si Pcr≤0,7mg/dl

Clairance (mL/min/1,73m²)= 141^a x (Pcr/0,9)^{-1,209} x (0,993)^{âge} si Pcr>0,7mg/dl

4.6. Valeurs de références

Tableau II: Valeurs de référence des paramètres biologiques

Paramètres	Valeurs normales de référence
Calcémie	2,20 -2,60 mmol/l [44]
Phosphorémie	[0,81- 1,45] mmol/l[24]
Vitamine D	>30ng/ml [45]
PTH	15-65pg/ml [46]
Créatinine	[50-90] μ mol/L [47]
DFG	\geq 60 ml/min/1,73m ² [48]

4.7. Collecte de données

4.7.1. Matériels

Nous avons utilisé, comme matériel, au cours de notre étude :

- Des fiches d'enquêtes et de consentements éclairés (voir annexes) ;
- Des tubes hépariné, type BD Vacutainer*;
- Des aiguilles doubles à Prélèvement Vacutainer et port tube vacutainer ;
- Un sac frigorifique avec des gel pack pour la conservation et le transport des échantillons sanguins ;
- Des cryotubes pour conservation des sérums ;
- Une centrifugeuse Eppendorf 5810R pour la décantation du sang ;
- Un automate IS-310400 IDS-iSYS pour le dosage de la vitamine D
- Un automate Architect c4000 pour le dosage de la calcémie, phosphorémie et créatinine ;
- Un automate Architect i1000SR pour le dosage de la PTH sérique.

4.7.2. Méthodologie et technique de collecte

Nous avons assisté aux séances de consultations générales et de chimiothérapies où nous avons recruté nos patientes.

Pour les cas : dès la confirmation histologique du cancer du sein, la patiente est recrutée après qu'une explication claire du but de l'étude lui ai été donnée à elle et son potentiel(le) accompagnant(e) et qu'un consentement ait été recueilli par signature de la fiche de consentement éclairée (voir annexe).

Pour les témoins : après vérification de tous les critères d'inclusion, explication de l'étude et recueil du consentement par signature, le témoin a été recruté.

Ensuite, un prélèvement de sang veineux a été effectué chez la participante à jeun depuis au moins 8 heures, directement dans des tubes héparinés, dans des conditions conformes à la bonne pratique de laboratoire. En effet, les échantillons sanguins ont été placés dans le sac frigorifique avec gel pack (permettant une conservation entre 2 et 8°C) pour être acheminé sans délai au laboratoire.



Figure 11: Vues du Sac isotherme avec gel pack et portoirs de tubes pour le transport des échantillons (LRM Bamako).

Une fois au laboratoire, les échantillons sanguins ont été centrifugés à +4°C à 3000 tours/minute pendant 10 min. Le plasma a été distribué dans des cryotubes pour être conservé à -80°C en attendant la fin de toute la collecte.

Les échantillons ont été anonymisés grâce à un jeu de code combinant leur provenance et leur ordre de prélèvement.

A la fin de la collecte complète des échantillons, la liste des échantillons à analyser a été établie et les échantillons ont été décongelés pour être analysés afin d'obtenir l'ensemble de nos données.

Pour obtenir nos données biologiques, les automates et méthodes suivants ont été utilisés :

❖ **Dosage de la vitamine D** : l'automate IS-310400 IDS-iSYS qui est un système analytique permettant de combiner sur une même plate-forme des dosages utilisant différents systèmes de détection, la luminescence et la spectrophotométrie, appliqués à différents domaines de la biologie clinique, l'Immunologie, la Biochimie et l'Allergie, a été utilisé.

- **Méthode et Principe de dosage** : Le dosage de la vitamine D repose sur la méthode de chimiluminescence.

Le principe est basé sur la réaction antigène-anticorps. Un volume de 10 µl d'échantillon patient subit une étape de pré-traitement pour dénaturer la Vitamin D Binding Protein VDBP. Les échantillons traités

sont ensuite neutralisés dans une solution tampon, puis l'on ajoute un anticorps anti-25(OH)D marqué à la biotine. Après une étape d'incubation, de la 25(OH)D marquée à l'acridinium est ajoutée. Après une nouvelle étape d'incubation, les particules magnétiques liées à la streptavidine sont ajoutées. Après la dernière étape d'incubation, le complexe est récupéré à l'aide d'un aimant et un lavage est effectué pour retirer tout analyte qui n'aurait pas été lié. Des réactifs d'activation sont ajoutés, et la lumière résultante émise par le marquage à l'acridinium est inversement proportionnelle à la concentration de 25(OH)D présente dans l'échantillon de départ.

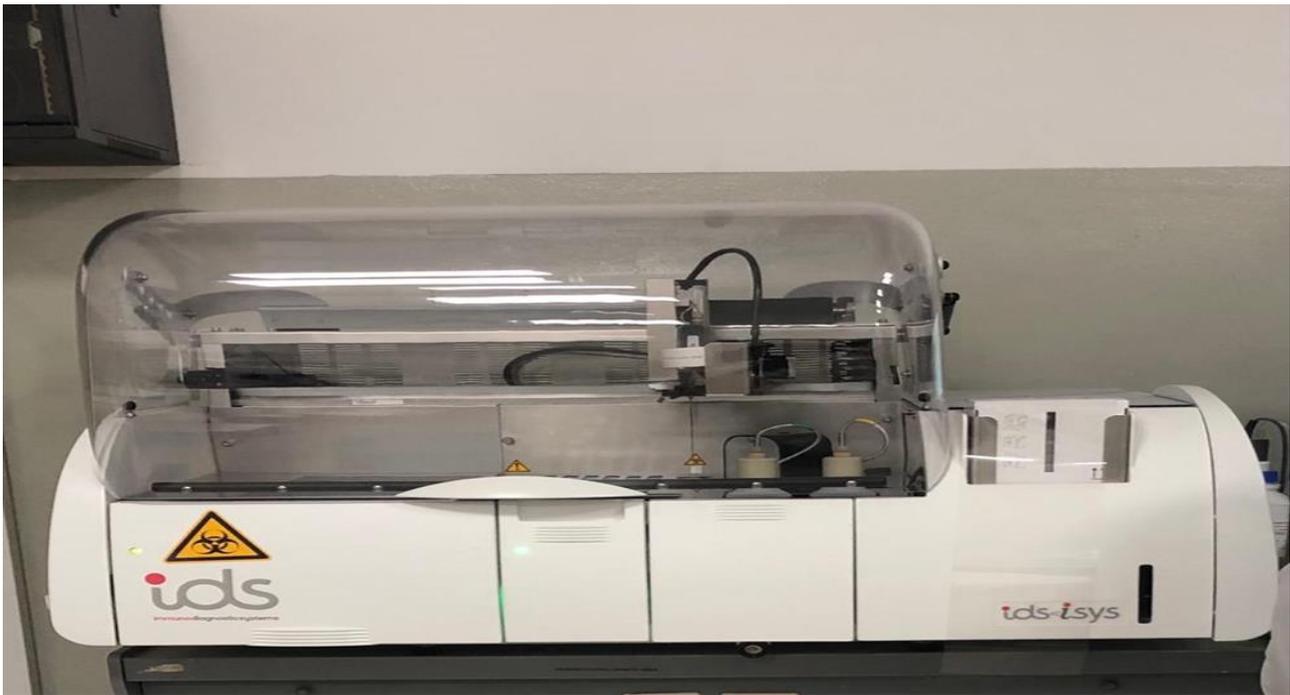


Figure 12: Automate IS-310400 IDS-iSYS (LRM Bamako)

Les dosages du calcium, du phosphore et de la créatinine ont été réalisés sur le même automate, à savoir l'ARCHITECT c4000.



Figure 13: Automate ARCHITECT c4000 (LRM Bamako)

❖ **Dosage du calcium :**

- **Méthode et principe :** Il s'agit d'une méthode colorimétrique utilisant l'Arsenazo III. Le colorant arsenazo-III réagit avec les calciums dans une solution acide pour former un complexe bleu pourpre. La couleur qui se développe est mesurée à 660 nm. Elle est proportionnelle à la concentration en calcium de l'échantillon.

❖ **Dosage du phosphore :**

- **Méthode et principe :** Il s'agit d'une méthode colorimétrique utilisant le molybdate d'ammonium. Le phosphate inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium, pour former un complexe hétéropolyacide (couleur pourpre). L'utilisation d'un surfactant élimine la nécessité de préparer un filtrat exempt de protéine. L'absorbance à 340 nm est directement proportionnelle à la concentration du phosphore inorganique de l'échantillon.

❖ **Dosage de la créatinine :**

- **Méthode et principe :** Il s'agit d'une méthode cinétique colorimétrique (Jaffé modifié) utilisant le picrate. En milieu alcalin, la créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate, formant

ainsi un complexe créatinine-picrate. L'augmentation de l'absorbance à 500 nm due à la formation de ce complexe est directement proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon.

❖ **Dosage de la parathormone :**

- **Méthode et principe :** Le dosage de la PTH intacte ARCHITECT a été réalisé sur l'automate ARCHITECT i1000SR. Il s'agit d'un immunodosage sandwich en deux étapes pour la détermination quantitative de la PTH intacte dans le sérum humain, utilisant la technologie CMIA (Chemiluminescence Microparticule ImmunoAssay) avec des protocoles de dosage flexibles, appelés Chemiflex.
 - L'échantillon, le diluant de l'essai et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anti-PTH sont combinés. La PTH intacte présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anti-PTH.
 - Après lavage, le conjugué anti-PTH marqué à l'acridinium est ajouté pour créer un mélange réactionnel.
 - Après un autre cycle de lavage, les solutions de pré-déclenchement et de déclenchement sont ajoutées au mélange réactionnel.
 - La réaction chimioluminescente résultante est mesurée en unités de lumière relative (RLU). Il existe une relation directe entre la quantité de PTH intacte dans l'échantillon et les RLU détectés par l'optique de l'ARCHITECT iSystem.



Figure 14: Automate ARCHITECT i1000SR (LRM Bamako)

4.8. Considérations éthiques

Cette étude a obtenu l'approbation du comité d'éthique des facultés de médecine et d'odonto-stomatologie et de pharmacie N° 2021/236/USTTB.

Elle a aussi été autorisée par l'administration des différents CHU.

La confidentialité et le strict respect de l'anonymat des patients étaient de rigueur dans le respect de l'éthique.

4.9. Saisie et analyse des données

- Les données ont été saisies dans le logiciel Excel 2022 et analysées avec le logiciel SPSS.21.
- Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type et les variables qualitatives en effectif (n) et pourcentage (%). Le test t de student a été utilisé pour comparer les moyennes, le test de Khi2 pour comparer les variables qualitatives. Le r de Pearson a été utilisé pour les tests de corrélation. La régression linéaire (univariée et multivariée) a été utilisée pour vérifier l'existence d'association entre variable dépendante quantitative et variables indépendantes quantitatives et/ou qualitatives. L'analyse multivariée a utilisé la régression linéaire ou logistique selon la nature de la variable. Les résultats sont considérés statistiquement significatifs à partir d'une valeur de $p \leq 0,05$.

5. RÉSULTATS

5.1. Résultats descriptifs

Durant la période d'étude, nous avons inclus au total 220 participantes dont 110 cas de cancer du sein auxquels ont été appariés 110 témoins selon l'âge à plus ou moins 5 ans soit un témoin pour un cas.

Quelques difficultés techniques au cours de la phase analytique au laboratoire nous ont fait exclure 5,45% de notre population soit 12 participantes (6 paires de cas + témoins). La population de notre étude revenait donc à 208 soit 104 cas et 104 témoins.

5.1.1. Caractéristiques socio-démographique de la population

5.1.1.1. Caractéristiques de la population en fonction de l'âge.

La moyenne d'âge était 47,94 ans \pm 12,37 dans la population d'étude avec des extrêmes de 20 ans et 85 ans. L'âge modale était de 40 ans. Le tableau ci-dessous nous montre cette répartition d'âge en fonction des centres d'enquête.

Tableau III: Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge.

Tranches d'âge en année	Cas		Témoins	
	CHUME	CHU Point G	CHUME	CHU Point G
[20 - 29]	3 (5,8%)	2 (3,8%)	3 (5,8%)	3 (5,8%)
[30 - 39]	12 (23,1%)	10 (19,2%)	11 (21,2%)	11 (21,2%)
[40 - 49]	13 (25%)	13 (25%)	17 (32,7%)	17 (32,7%)
[50 - 59]	17 (32,7%)	15 (28,8%)	13 (25%)	8 (15,4%)
[60 - 69]	7 (13,5%)	7 (13,5%)	7 (13,5%)	9 (17,3%)
[70 - 79]	-	4 (7,7%)	1 (1,9%)	3 (5,8%)
>80	-	1 (1,9%)	-	1 (1,9%)
Moyenne	46,35 \pm 10,74	49,83 \pm 13,72	46,46 \pm 11,40	49,12 \pm 13,34
Total	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)

La moyenne d'âge était un peu plus élevée au CHU Point G qu'au CHUME avec une présence majoritaire de la tranche d'âge [50 - 59] au niveau des deux centres.

De façon générale la moyenne d'âge chez tous les cas était de 48,09 \pm 12,39 et de 47,79 \pm 12,43 chez les témoins avec $p=0,863$.

5.1.1.2 Caractéristiques de la population en fonction de la provenance.

Tableau IV: Répartition de la population d'étude en fonction de la provenance

Provenance	CAS (n= 104)		TEMOINS (n= 104)	
	CHUME	CHU Point G	CHUME	CHU Point G
Urbaine	40 (76,1%)	27 (51,9%)	50 (96,2%)	49 (94,2%)
Rurale	12 (23,9%)	25 (48,1%)	2 (3,8%)	3 (5,8%)
Total	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)

La majorité des cas et témoins provenaient de milieux urbains au niveau des deux centres.

5.1.1.3. Caractéristiques de la population en fonction de la profession

Est représenté ci-dessous une répartition générale puis en fonction des centres d'enquête de la population d'étude en fonction de la profession où on remarque une prédominance des ménagères (61,54%) chez les cas contrairement à une majorité de fonctionnaires dans la population des témoins 46,15%.

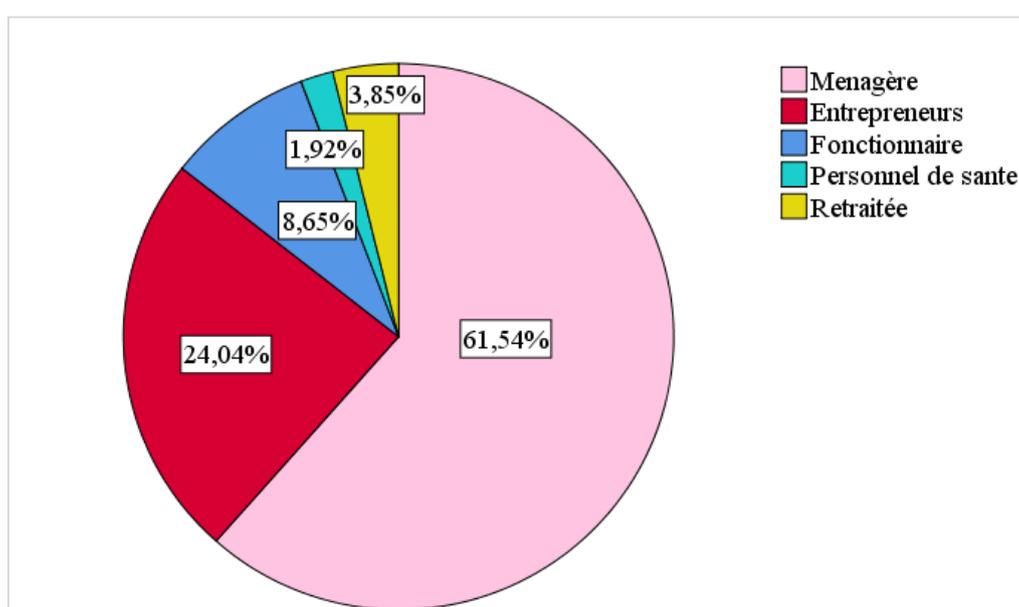


Figure 15: Répartition des CAS en fonction de leur profession

La majorité des cas étaient des ménagères (61,54%).

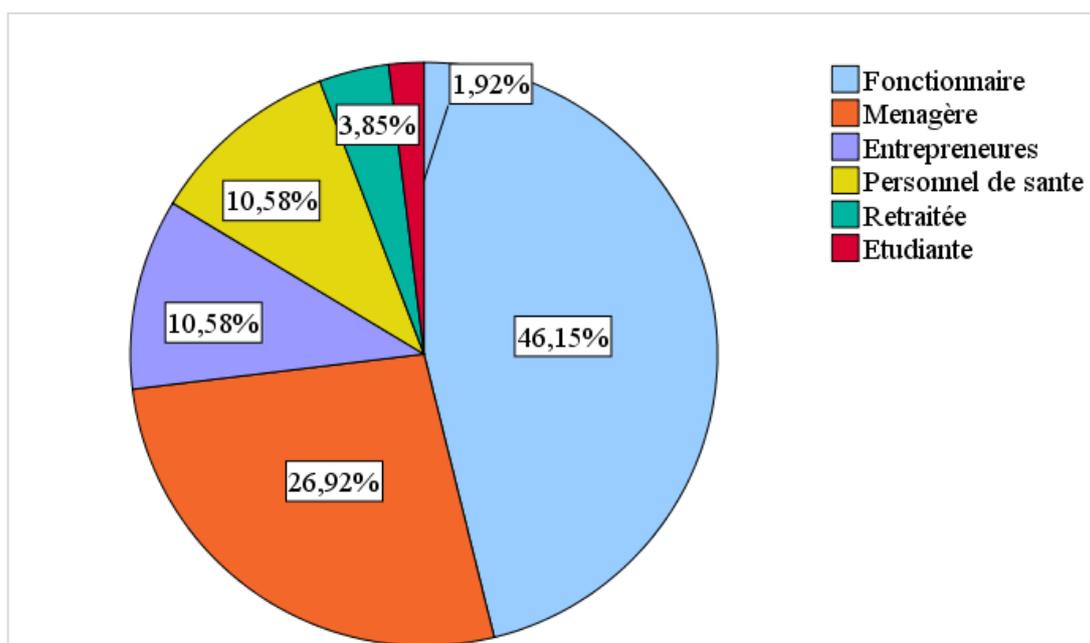


Figure 16: Répartition des témoins en fonction de leur profession

Dans la population témoins, les fonctionnaires sont les plus représentées (46,15%).

Tableau V: Répartition de la profession des CAS en fonction du centre d'enquête

Profession	CAS		TEMOINS	
	CHUME	CHU POINT G	CHU POINT G	CHUME
Ménagère	30 (57,7%)	34 (65,4%)	22 (42,3%)	26 (50%)
Entrepreneures	13 (52%)	12 (48%)	16 (30,8%)	12 (23,1%)
Fonctionnaire	6 (11,5%)	3 (5,8%)	3 (5,8%)	8 (15,4%)
Etudiante	-	-	1 (1,9%)	1 (1,9%)
Retraitée	2 (3,8%)	2 (3,8%)	6 (11,5%)	5 (9,6%)
Personnel de santé	1 (1,9%)	1 (1,9%)	4 (7,7%)	0
Total	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)

Donc de façon globale nous avons une prédominance de ménagères dans la population CAS contrairement à une majorité de fonctionnaires chez les témoins avec $p=0,301$.

5.1.1.4. Répartition de la population d'étude en fonction du statut socio-économique

Le tableau ci-dessous nous montre que la majorité des cas (**70,2%**) avait un faible niveau de vie par rapport aux témoins dont la majorité **60(57,7%)** avait un niveau plutôt moyen.

Tableau VI: Répartition de la population d'étude en fonction de leur statut socio-économique.

Statut socio-économique	CAS	TEMOINS	P-value
Aisée	10 (9,6%)	24 (23,1%)	p=0,17
Moyennement aisé	21 (20,2%)	60 (57,7%)	
Pas aisée	73 (70,2%)	20 (19,2%)	
Total	104 (100%)	104 (100%)	

La majorité des cas n'étaient pas aisée contrairement aux témoins moyennement aisés pour la majorité.

5.1.1.5. Répartition de la population d'étude en fonction de leur niveau d'étude

Tableau VII: Répartition de la population d'étude en fonction du niveau d'étude.

Scolarité	CAS	TEMOINS	P-value
Non instruite	77 (74%)	14 (13,5%)	p=0,021
Secondaire	9 (8,7%)	18 (17,3%)	
Lycée	6 (5,8%)	10 (9,6%)	
Université	6 (11,6%)	62 (59,6%)	
Total	104 (100%)	104 (100%)	

La majorité des cas était non instruite contrairement aux témoins ou plus de la moitié est allée à l'université avec p=0,021 objectivant une différence significative.

5.1.2. Caractéristiques cliniques de la population

5.1.2.1. Antécédents pathologiques de la population d'étude

Dans le tableau Ci-dessous sont représentées les antécédents pathologiques de la population d'étude.

Tableau VIII: Antécédents pathologiques de la population d'étude

	CAS N=104	TEMOINS N=104	P-value
Hypertension			
Non	76 (73,1%)	64 (61,5%)	p=0,076
Oui	28 (26,9%)	40 (38,5%)	
Dépression			
non	89 (85,6%)	98 (94,2%)	p=0,038
oui	15 (14,4%)	6 (5,8%)	
Asthme			
non	102 (98,1%)	102 (98,1%)	p=1
oui	2 (1,9%)	2 (1,9%)	

5.1.2.2 Caractéristiques de la population selon certains paramètres de fertilité

Tableau IX: Répartition de la population en fonction de la ménopause et du cycle menstruel

	CAS	TEMOINS	P-value
Ménopause			
Non	52 (50%)	52 (50%)	p=1
Oui	52 (50%)	52 (50%)	
Cycle Menstruel			
Irrégulier	14 (13,5%)	20 (19,2%)	p=0,87
Régulier	90 (86,5%)	84 (80,8%)	

La ménopause était présente de façon égale dans nos deux populations d'étude.

Tableau X: Répartition de la population selon la prise de contraception orale

Contraceptifs oraux	CAS	TEMOINS	P-value
Non	75 (72,1%)	53 (51%)	p=0,02
Oui	29 (27,9%)	51 (49%)	

Les cas prenaient significativement moins (27,9%) de contraceptifs oraux que les témoins (49%).

Tableau XI: Répartition des expositions de la population au tabac.

Tabac	CAS	TEMOINS	P-value
Non	67 (64,4%)	82 (78,8%)	p=0,21
Oui	37 (35,6%)	22 (21,2%)	
Active	3	0	
Passive	35	22	

L'exposition au tabac était plus élevée au niveau des cas (35,6%) que des témoins (21,2%) avec p=0,21.

5.1.2.3 Répartition des antécédents familiaux de cancer de la population.

Tableau XII: Répartition de la population selon les antécédents familiaux

	CAS (N=104)	TEMOINS (N=104)	P-value
	Antécédent familial de cancer du sein		p=0,005
NON	91 (87,5%)	81 (77,9%)	
OUI	13 (12,5%)	23 (22,1%)	
	Antécédent familial d'autres Cancers		p=0,05
NON	100 (96,2%)	91 (87,5%)	
OUI	4 (3,8%)	13 (12,5%)	

Les antécédents familiaux de cancer du sein étaient significativement majoritaires (22,1%) chez les témoins (p=0,005).

Des antécédents familiaux d'autres cancers comme du foie, du pancréas, de la prostate étaient retrouvés significativement plus élevés (12,5%) chez les témoins.

5.1.2.4 Caractéristiques de l'allaitement de la population d'étude

Tableau XIII: Répartition de l'allaitement de la population d'étude.

	CAS	TEMOINS	P-value
	Allaitement		
Non	9 (8,7%)	12 (11,5%)	<i>p=0,294</i>
Oui	95 (91,3%)	92 (88,5%)	
Total	104 (100%)	104 (100%)	
	Nombre de mois d'allaitement		
Minimum	0	0	<i>p<10⁻³</i>
Maximum	38	36	
Moyenne	20,41±8,76	15,92±8,056	

Il existe une différence significative entre les moyennes de nombre de mois d'allaitement entre les cas et les témoins avec ($p < 10^{-3}$) ; la moyenne des cas étant supérieur à celle des témoins.

5.1.2.5 Parité et nombre d'avortement des femmes participantes.

Tableau XIV: Répartition de la population d'étude en fonction de la parité.

Parité	CAS	TEMOINS
Nullipare	3 (2,9%)	12 (11,5%)
Primipare	7 (6,7%)	14 (13,5%)
Multipare	94 (90,4%)	78 (75%)
Total	104 (100%)	104 (100%)

Les cas présentaient plus d'accouchements supérieurs à 1 enfant (multipare) (90,4%) par rapport aux témoins qui en présentaient légèrement moins (75%).

Tableau XV: Répartition de la population d'étude en fonction du nombre d'avortement.

Nombre d'avortement	CAS	TEMOINS
0	57 (54,8%)	52 (50%)
1	28 (26,9%)	41 (39,4%)
2	12 (11,5%)	8 (7,7%)
3	5 (4,8%)	2 (1,9%)
4	2 (1,9%)	1 (1%)
Total	104 (100%)	104 (100%)

Les cas présentaient moins d'avortement par rapport aux témoins avec $p = 0,941$.

5.1.2.6 Répartition de la population d'étude selon l'Indice de Masse Corporelle (IMC) par la classification OMS

Tableau XVI: Répartition de la population d'étude selon l'Indice de Masse Corporelle par la classification OMS

Tranches d'IMC	Cas	Témoins	P-value
Maigre <18,5	4 (3,8%)	2 (1,9%)	p=0,35
Normal [18,5 – 24,9]	45 (43,3%)	26 (25%)	
Surpoids [25 – 29,9]	26 (25%)	43 (41, 3%)	
Obésité [30 – 40 [29 (27,9%)	33 (31,7%)	
Moyenne	26,39 ± 6,16	28,35 ± 6,21	p=0,024
Total	104 (100%)	104 (100%)	

La moyenne d'IMC des témoins était significativement supérieure à celle des cas avec $p=0,024$.

5.1.2.7 Caractéristiques de la population d'étude en fonction de l'âge à la ménarche.

Tableau XVII: Caractéristiques de la population d'étude en fonction de l'âge à la ménarche.

Tranches d'âge	Cas	Témoins
[11 - 14]	36 (34,6%)	48 (45,7%)
[15 - 20]	40 (38,5%)	42 (40%)
Oublie	28 (26,9%)	15 (14,3%)
Minimum	11	11
Maximum	20	17
Moyenne	14,32 ± 1,52	14,23 ± 1,35
Total	104(100%)	104 (100%)

La moyenne d'âge à la ménarche était presque similaire au niveau des cas comme des témoins avec $p=0,712$.

5.1.2.8 Habitudes alimentaires et mode de vie

La population d'étude présente une variété d'habitudes alimentaires et de modes de vie.

Ci-dessous le tableau récapitulatif des régimes alimentaires de la population d'étude.

5.1.2.8.1 Régimes alimentaires de la population d'étude

Tableau XVIII: Répartition de la population en fonction des régimes alimentaires

Régime alimentaire	Régime non particulier	Régime riche en céréales	Régime sans gras	Régime sans protéines, gras	Régime sans sel	Régime sans sel, sucre	Régime sans sucre	Total
CAS	25 (24.1%)	79 (75.9%)	0	0	0	0	0	104 (100%)
TEMOINS	71 (68.3%)	11 (10.6%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)	6 (5,8%)	6(5,8%)	7 (6,7%)	104 (100%)

La majorité des cas avaient un régime alimentaire riche en céréales tandis que les témoins avaient plusieurs régimes alimentaires un peu plus spécifiques.

5.1.2.8.2 Consommation de produits alimentaires par la population d'étude.

Tableau XIX: Répartition de la population selon les produits alimentaires

Aliments	Fréquence de consommation	CAS (N=104)	TEMOINS (N=104)
Lait	≥ 1x/jr	27 (26%)	39 (37,5%)
	>1x/Sem	28 (26,9%)	22 (21,2%)
	1x/Sem	12 (11,5%)	14 (13,5%)
	Rarement	37 (35,6%)	25 (24%)
	Non	0	4 (3,8%)
P-value	P=0,109		
Produits laitiers	≥ 1x/jr	26 (25%)	25 (24%)
	>1x/Sem	15 (14,4%)	12 (11,5%)
	1x/Sem	9 (8,7%)	8 (7,7%)
	Rarement	54 (51,9%)	54 (51,9%)
	Non	0	5 (4,8%)
P-value	P =0,218		
Œuf	≥ 1x/jr	4 (3,8%)	11 (10,6%)
	>1x/Sem	38 (36,5%)	29 (27,9%)
	1x/Sem	18 (17,3%)	23 (22,1%)
	Rarement	44 (42,3%)	41 (39,4%)
P-value	P=0,695		
Viande	≥ 1x/jr	56 (53,8%)	51 (49%)
	>1x/Sem	31 (29,8%)	19 (18,3%)
	1x/Sem	11 (10,6%)	22 (21,2%)
	Rarement	6 (5,8%)	11 (10,6%)
	Non	0	1 (1%)
P-value	P=0,045		
Poulet	≥ 1x/jr	6 (5,8%)	11 (10,6%)
	>1x/Sem	4 (3,8%)	14 (13,5%)
	1x/Sem	63 (60,6%)	64 (61,5%)
	Rarement	31 (29,8%)	15 (14,4%)
P-value	P=0,966		
Poisson	≥ 1x/jr	59 (56,7%)	58 (55,8%)
	>1x/Sem	25 (24%)	23 (22,1%)
	1x/Sem	17 (16,3%)	18 (17,3%)
	Rarement	3 (2,9%)	5 (4,8%)
P-value	P=0,265		
Fruits	≥ 1x/jr	34 (32,7%)	49 (47,1%)
	>1x/Sem	52 (50%)	32 (30,8%)
	1x/Sem	12 (11,5%)	16 (15,4%)
	Rarement	6 (5,8%)	7 (6,7%)
P-value	P=0,102		
Légumes	≥ 1x/jr	52 (50%)	84 (80,8%)
	>1x/Sem	44 (42,3%)	11 (10,6%)
	1x/Sem	7 (6,7%)	6 (5,8%)
	Rarement	1 (1%)	3 (2,9%)
P-value	P=0,022		

Les cas et témoins consommaient les produits laitiers à la même fréquence même si les témoins consommaient du lait beaucoup plus fréquemment.

Les cas et les témoins avaient presque la même fréquence de consommation de poisson.

Les témoins consommaient plus de fruits quotidiennement (47,1%) par rapport aux cas (31,7%).

La majorité des témoins consommaient plus de légumes à une fréquence supérieure à une fois par jour par rapport aux cas.

Les témoins consommaient significativement plus de viande et de légumes que les cas.

Tableau XX: Supplémentation vitaminique et/ou minérale de la population

Supplémentation vitaminique ou minérale	CAS	TEMOINS
Absence	74%	47,10%
Oui	27(26%	55 (52,90%)
Total	104 (100%)	104 (100%)

La majorité des témoins (52,90%) étaient en supplémentation par des multivitaminés (B, C, E) ; magnésium.

Tableau XXI: Durée moyenne d'exposition solaire quotidienne en minutes de la population

Durée moyenne d'exposition solaire quotidienne en minutes	CAS	TEMOINS	P-value
<30	6,70%	44,20%	p=0,622
[30-59]	38,50%	31,70%	
≥60	54,80%	24%	
Total	100%	100%	

L'exposition solaire pendant plus d'une heure par jour était majoritaire chez les cas à 54,80% et minoritaire chez les témoins qui avaient plutôt une exposition inférieure à 30 minutes par jour (44,20%).

Tableau XXII: Répartition selon les habitudes vestimentaires de la population

Habitude vestimentaire	CAS	TEMOINS	P-value
Ensemble dampe	6 (5,8%)	0	p=0,569
Ensemble hijab	15 (14,4%)	5 (4,8%)	
Ensemble pagne	17 (16,3%)	59 (56,7%)	
Ensemble pagne +foulard	65 (62,5%)	19 (18,3%)	
Mixte	0	9 (8,7%)	
Robe foulard	1 (1%)	12 (11,5%)	
Total	104 (100%)	104 (100%)	

Les cas et témoins avaient des habitudes vestimentaires qui n'exposait pas une grande partie de leur corps.

Tableau XXIII: Répartition selon la Sédentarité de la population

Sédentarité	CAS	TEMOINS
Non	100 (96,2%)	104 (100%)
Oui	4 (3,8%)	0 (0%)
Total	104 (100%)	104 (100%)

La sédentarité était présente chez 4% des cas et absente chez les témoins avec p=0,043.

Tableau XXIV: Répartition selon les activités physiques pratiquées par la population

Type d'activité	CAS (N : 104)	TEMOINS
Sédentaire	4 (3,8%)	0 (0%)
Athlétisme	1 (1%)	1 (1%)
Gymnastique	0 (0%)	8 (7,70%)
Jogging	0 (0%)	3 (2,90%)
Marche	99 (95,2%)	92 (88,5%)
Total	104 (100%)	104 (100%)
Localisation des activités		
Dehors	60 (57,7%)	73 (70,2%)
Maison	40 (38,5%)	31 (29,8%)

La majorité des cas comme des témoins pratiquaient la marche en dehors de la maison.

5.1.2.9 Classification TNM du grade de cancer du sein des cas.

Tableau XXV: Distribution des cas en fonction de la classification TNM

Classification TNM	Fréquence	%	
Taille de la tumeur	T1	2	2,1
	T2	11	11,7
	T3	17	18,1
	T4	64	68,1
	Total	94	100
Implication nodale	N0	12	12,8
	N1	63	67,0
	N2	16	17,0
	N3	3	2,6
	Total	94	100
Métastase	M0	70	74,50
	M1	24	25,50
	Total	94	100

La majorité des cas (68,1%) avait une tumeur T4, avec atteinte ganglionnaire de type N1 chez 63/94 patientes et présence de métastase M1 chez 25,50% des patientes. Cette classification TNM chez les cas a permis d'obtenir les grades du cancer du sein chez les patientes répartis comme suit :

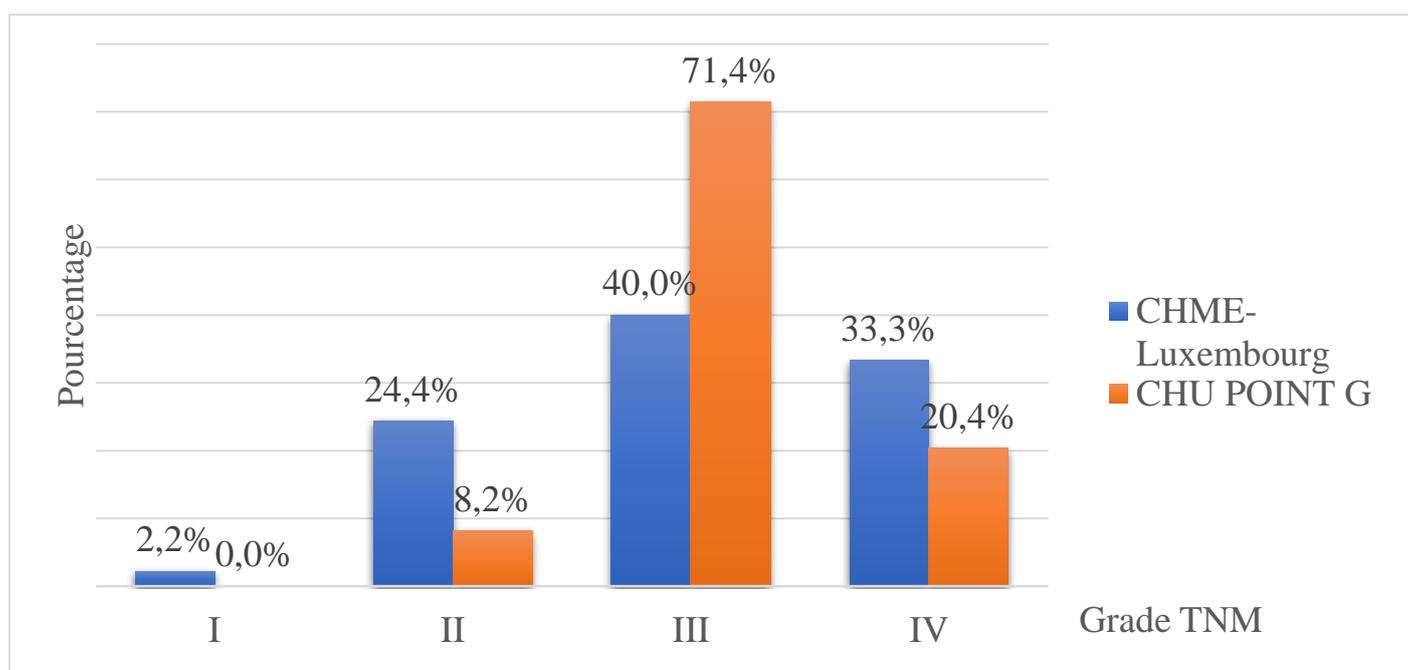


Figure 17: Répartition des cas en fonction du grade de cancer du sein par la classification TNM.

Les femmes se rendaient aux CHU à un stade déjà avancé de la maladie.

5.1.3 Caractéristiques biologiques : Marqueurs du métabolisme phosphocalcique

5.1.3.1 Taux de vitamine D de la population d'étude

Tableau XXVI: Taux de vitamine D de la population

Taux de vitamine D en ng/ml	CAS	TEMOINS
<20	54 (51,9%)	66 (63,5%)
20-30	44 (42,3%)	33 (31,7%)
>30	6 (5,8%)	5 (4,8%)
Total	104 (100%)	104 (100%)
Moyenne	19,651 ±6,63	18,548 ±6,32

La majorité des témoins (63,5%) étaient en carence vitaminique D par rapport aux cas (51,9%). La moyenne des taux de vitamine D des cas était légèrement supérieure à celle des témoins avec **p=0,21**.

5.1.3.2 Taux de parathormone de la population d'étude

Tableau XXVII: Taux de parathormone de la population d'étude

PTH en pg/ml	CAS	TEMOINS
<15	4 (3,8%)	1 (1%)
15-65	50 (48,1%)	34 (32,7%)
>65	50 (48,1%)	69 (66,3%)
Total	104 (100%)	104 (100%)
Moyenne	71,88 ±41,13	84,46 ± 47,20

La moyenne des taux de parathormone des témoins (84,46) est supérieure à celle des cas (71,88) avec **p=0,042**.

5.1.3.3 Calcémie de la population

Tableau XXVIII: Calcémie de la population

Calcémie en mmol/L	CAS	TEMOINS
< 2,20	30 (28,8%)	23 (22,1%)
[2,20-2,60]	50 (48,1%)	55 (52,9%)
>2,60	24 (23,1%)	26 (25%)
Total	104 (100%)	104 (100%)
Moyenne	2,4237 ± 0,34	2,4272 ± 0,30

Les cas (28,8%) avaient un bas niveau de calcémie par rapport aux témoins (22,1%). Les moyennes de calcémie se rapprochait de celle des témoins avec **p=0,937**.

5.1.3.4 Phosphorémie de la population d'étude

Tableau XXIX: Phosphorémie de la population d'étude

Concentration en Phosphore (mmol/L)	CAS	TEMOINS
<0,81	3(2,9%)	1(1%)
[0,81- 1,45]	74(71,2%)	69(66,3%)
>1,45	27(26%)	34(32,7%)
Total	104(100%)	104(100%)
Moyenne	1,2767 ± 0,27	1,3704 ± 0,34

La moyenne de phosphorémie des témoins était un peu plus élevée que celle des cas avec **p=0,03**.

5.1.3.5 Créatinine et DFG de la population d'étude

Tableau XXX: Créatinine de la population d'étude.

Créatinine en $\mu\text{mol/L}$	CAS	TEMOINS
<50	0	2 (1,9%)
[50-90]	91 (87,5%)	77 (74%)
>90	13 (12,5%)	25 (24%)
Total	104 (100%)	104 (100%)
Moyenne	71,841 \pm 13,80	81,646 \pm 45,83

La moyenne de créatinine des témoins (81,65) était plus élevée que celle des cas (71,84) avec $p=0,038$.

Tableau XXXI: DFG de la population d'étude.

DFG en ml/min/1,73m^2	CAS	TEMOINS
<30	0	1(1%)
[30-60]	2(1,9%)	10(9,6%)
≥ 60	102(98,1%)	93(89,4%)
Total	104(100%)	104(100%)
Moyenne	102,01 \pm 21,82	95,63 \pm 27,65

La moyenne de DFG des cas (102,01) était plus élevée que celle des témoins (95,63) avec $p=0,066$.

5.2. Résultats analytiques

5.2.1 Analyse univariée

Nous avons inclus dans l'analyse univariée les variables d'étude biologiques ainsi que celles étant citées comme facteurs de risque dans la littérature.

Tableau XXXII.a: Analyse univariée de la population d'étude

Variables	OR	P-Value	IC 95%
Ménopause	1,00	1,00	0,581 - 1,722
Age	1,002	0,862	0,980 - 1,022
Provenance	0,091	<10⁻³	0,034 - 0,245
IMC	0,949	0,027	0,906 - 0,994
Exposition au tabac	2,058	0,022	1,109 - 3,821
Age à la ménarche	1,042	0,710	0,840 - 1,291
Contraceptifs oraux	0,402	0,002	0,226 - 0,715
Cycle menstruel	1,531	0,263	0,727 - 3,224
Profession	0,497	<10⁻³	0,390 - 0,634
Statut socioéconomique	0,243	<10⁻³	0,252 - 0,388
Durée de sommeil	1,145	0,173	0,942 - 1,391
Scolarité	0,343	<10⁻³	0,262 - 0,450
ATCD CS familial	0,503	0,070	0,239 - 1,058
Nombre de grossesse	1,444	<10⁻³	1,277 - 1,632
Parité	1,451	<10⁻³	1,281 - 1,643
Avortement	1,103	0,532	0,811 - 1,502
Age primigeste	0,891	0,001	0,832 - 0,954
Allaitement	1,377	0,491	0,554 - 3,422
Nombre de mois d'allaitement	1,067	<10⁻³	1,030 - 1,205
Hypertension	0,589	0,077	0,328 - 1,060
Depression	2,753	0,045	1,024 - 7,403
Asthme	1,00	1,00	0,138 - 7,236
Régime alimentaire	0,844	0,102	0,689 - 1,034
Lait	1,082	0,377	0,909 - 1,287
Œuf	0,972	0,788	0,787 - 1,199
Viande	0,707	0,013	0,538 - 0,930
Poulet	1,939	0,001	1,321 - 2,844
Poisson	0,885	0,514	0,613 - 1,277
Fruits	0,717	0,042	0,521 - 0,988
Legumes	0,352	<10⁻³	0,207 - 0,599
Habitude vestimentaire	0,591	0,006	0,407 - 0,859
Visage	1	1	0,138 - 7,236
Bras	0,492	0,053	0,239 - 1,061
Dos	2,020	0,569	0,180 - 22,622
Crème solaire	0,245	0,212	0,027 - 2,231
Durée d'exposition solaire en min	3,380	<10⁻³	2,245 - 5,088
Intensité d'activité	0,844	0,563	0,476 - 1,497
Type d'activité	0,357	0,027	0,143 - 0,890
Localisation d'activité	0,637	0,128	0,357 - 1,138

Tableau XXXII.b: Analyse univariée de la population d'étude (paramètres biologiques)

Variables	OR	P-Value	IC 95%
Vit_D_ng/ml	1,027	0,221	0,984 - 1,071
PTH_pgml	0,993	0,048	0,986 - 1
Calc_mmolL	0,966	0,936	0,414 - 2,254
Phos_mmolL	0,363	0,034	0,143 - 0,925
Creat_umolL	0,982	0,025	0,966 - 0,998
DFGmlmin173m ²	1,01	0,068	0,999 - 1,022

Les tableaux XXXII.a et XXXII.b nous renseignent sur l'existence d'une association entre les variables étudiées et la survenue du cancer du sein. Ainsi, sur les 21 variables ayant une association avec le cancer du sein ($p < 0,05$), seulement 6 variables se présentent comme étant des facteurs de risque avec un $p < 0,05$ et un $IC > 1$. Ces 6 variables sont : le nombre de grossesse, la parité, le nombre de mois d'allaitement, la dépression, le poulet et la durée d'exposition solaire. Aucun paramètre phosphocalcique ne semble lié à la survenue du cancer du sein comme facteur de risque dans notre étude.

5.2.2 Analyse multivariée

Nous avons choisi les facteurs significatifs en analyse univariée et ceux constituant un facteur de risque de cancer du sein dans la littérature.

Tableau XXXIII: Analyse multivariée de la population d'étude

Variables	P-Value	OR	IC 95%
Vit_D_ng/ml	0,421	1,033	0,956 - 1,18
PTH_pgml	0,008	0,985	0,974 - 0,996
Calc_mmolL	0,836	1,204	0,209 - 6,947
Phos_mmolL	0,102	0,167	0,020 - 1,426
Creat_umolL	0,144	0,983	0,960 - 1,006
DFGmlmin173m ²	0,091	1,019	0,997 - 1,041

Ces modèles d'analyse multivariées expliquent respectivement 73,9%, 75,5% ; 73,3% ; 74% ; 73,5% et 73,2% de la survenue du cancer du sein chez la femme pour la vitamine D, la PTH, le calcium, le phosphore, la créatinine et le DFG.

Pour cette analyse multivariée nous avons introduit les facteurs revenus significatifs dans l'étude univariée ainsi que ceux cités dans la littérature comme étant des facteurs de risque ou protecteur. Ces variables sont les suivants : profession, statut socio-économique, grossesse, parité, ménopause, âge, provenance, IMC, exposition au tabac, prise de contraception orale, âge primigeste, dépression, consommation de viande, poulet, fruits, légumes ; durée d'exposition solaire.

En fixant la vitamine D et en ajustant sur les variables ci-dessus on trouve que la vit D, le calcium et le phosphore ne sont pas associés à la survenue du cancer du sein. La significativité de la PTH est intimement liée à la variation des autres marqueurs phospho-calciques.

L'analyse multivariée nous a permis d'obtenir les quartiles suivant en fonction de la vitamine D.

Tableau XXXIV: Quartiles du taux de vitamine D de la population

Quartiles	P-value	OR	IC
Q1N (14,1)	0,513	1,67	0,243 - 11,493
Q2N (18,85)	0,237	0,373	0,73 - 1,913
Q3N (23,52)	0,276	0,335	0,47 - 2,396

On remarque alors une diminution graduelle de la p-value et de l'OR (donc du risque de survenue du cancer du sein) en rapport avec l'augmentation de la vitamine D malgré un IC non significatif.

5.2.3 Corrélations des marqueurs phosphocalcique avec la vitamine D

A travers les figures qui suivent nous avons explorer les corrélations entre la vitamine D et les autres marqueurs du métabolisme phosphocalcique chez les cas comme chez les témoins.

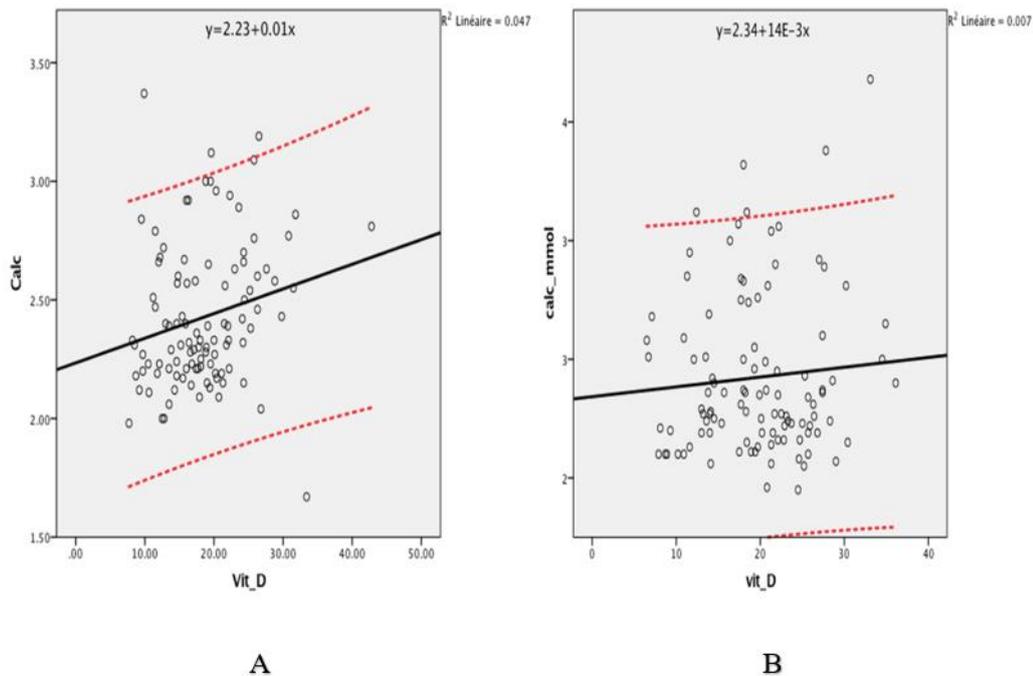


Figure 18: Corrélacion entre la vitamine D et le Calcium chez les témoins (A) et les cas (B)

Cette corrélation est positive et significative à $p=0,05$ au niveau des témoins.

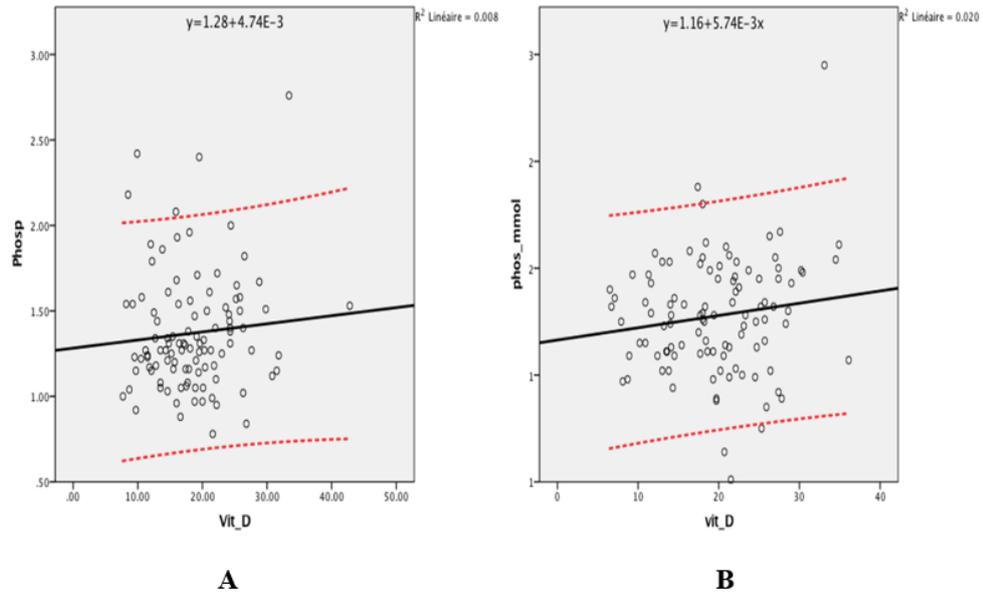


Figure 19: Corrélation entre la vitamine D et le phosphore chez les témoins (A) et les cas (B)

Cette corrélation est positive et non significative pour les deux populations.

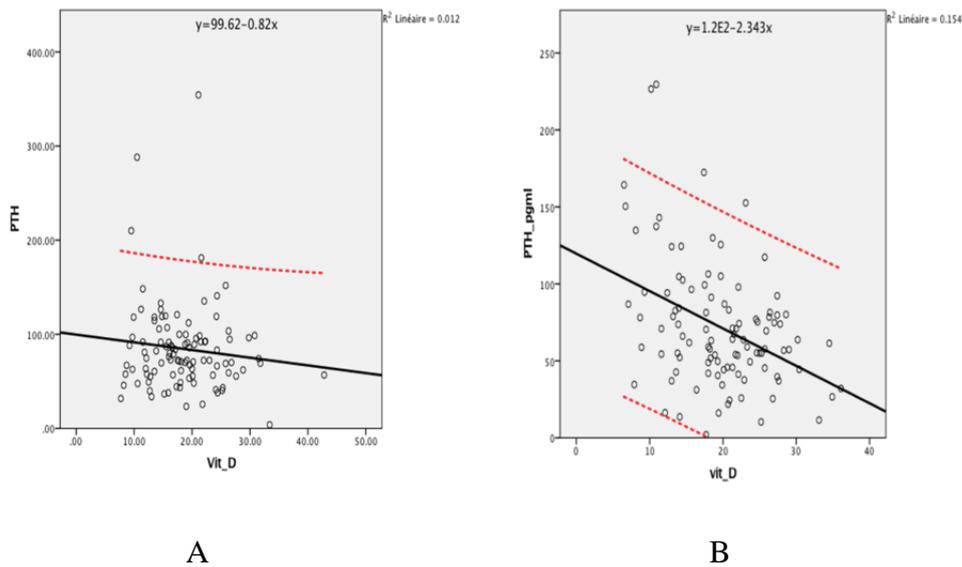


Figure 20: Corrélation entre la vitamine D et la PTH chez les témoins (A) et les cas (B)

Cette corrélation est négative et significative à $p = 0,01$ au niveau des cas.

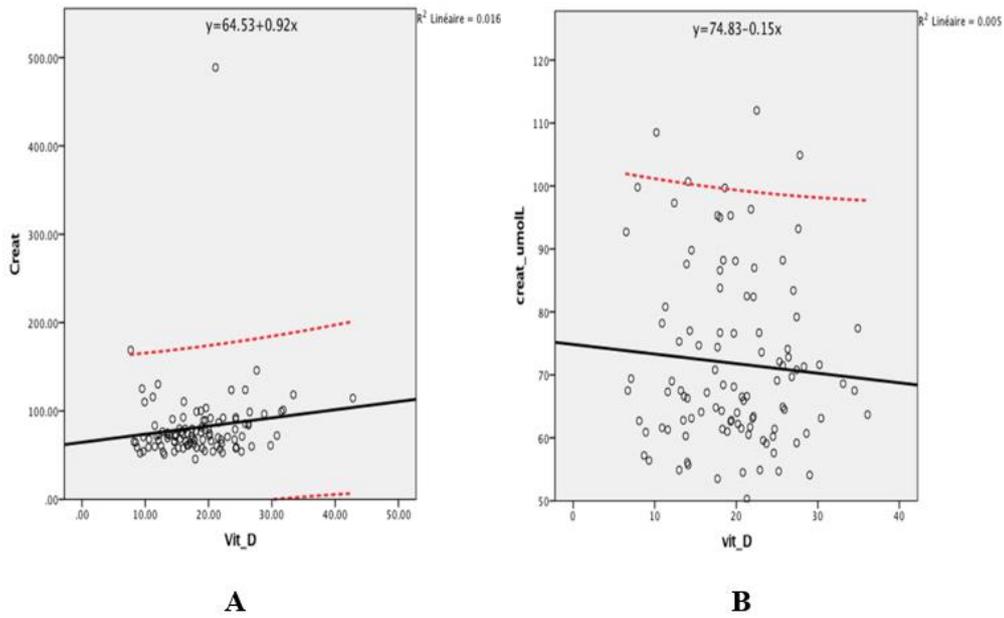


Figure 21: Corrélation entre la vitamine D et la créatinine chez les témoins (A) et les cas (B)

Cette corrélation est positive pour les témoins et négative pour les cas.

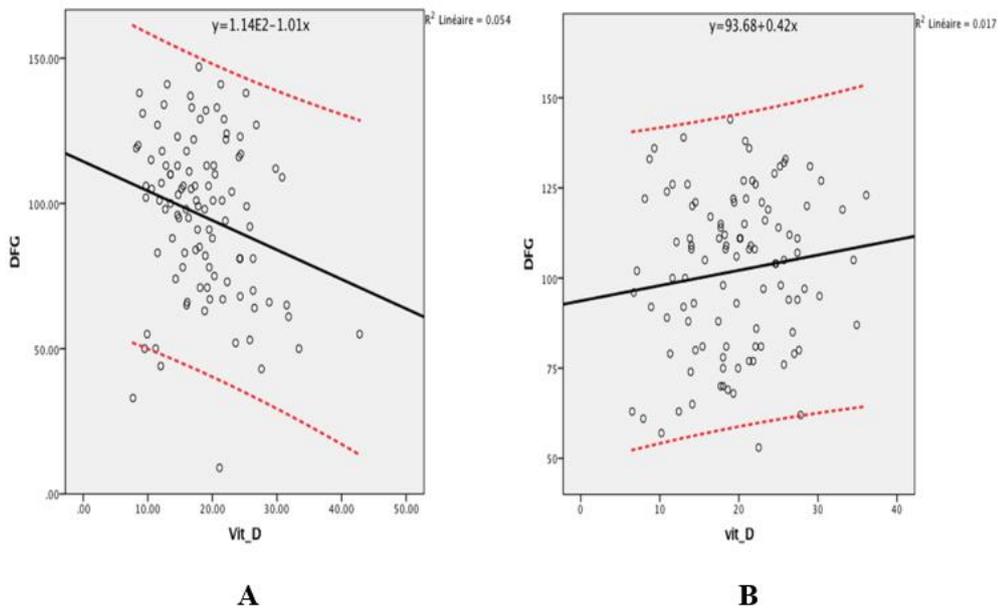


Figure 22: Corrélation entre la vitamine D et le DFG chez les témoins (A) et les cas (B)

Cette corrélation est négative pour les témoins et positive pour les cas.

5.2.4 Caractéristiques de la vitamine D par rapport aux niveaux de la classification TNM et aux grades

Tableau XXXV: Répartition des moyennes de vitamine D en fonction des différents niveaux de T de la classification TNM

T	Moyenne de Vit D	(n)	Ecart type	Minimum	Maximum
1	21,850	2	5.4447	18.0	25.7
2	16,427	11	5.5288	6.5	24.7
3	18.594	17	7.0164	7.1	36.1
4	20.192	64	6.6121	6.7	34.9
Total	19.498	94	6.5884	6.5	36.1

Ces résultats montrent une baisse globale de vitamine D entre T1 T4. La comparaison des moyennes n'était pas significative ($p=0,302$).

Tableau XXXVI: Répartition des moyennes de vitamine D en fonction des différents niveaux de N de la classification TNM

N	Moyenne de Vit D	(n)	Ecart type	Minimum	Maximum
0	19.650	12	6.6499	7.1	27.6
1	19.556	63	6.7691	6.5	36.1
2	20.150	16	6.2976	6.7	30.4
3	14.200	3	3.4044	10.9	17.7
Total	19.498	94	6.5884	6.5	36.1

Ces résultats montrent une baisse de vitamine D entre N0 et N3. La comparaison des moyennes n'était pas significative ($p=0,557$).

Les patientes présentant un stade avancé d'envahissement ganglionnaire avaient le plus bas taux de vitamine D.

Tableau XXXVII: Répartition des moyennes de vitamine D en fonction des différents niveaux de M de la classification TNM

M	Moyenne de Vit D	N	Ecart type	P-value
0	19.717	69	6.7776	p=0,59
1	18.892	25	6.1264	

Les patientes métastatiques avaient en moyenne un taux de vitamine D bas par rapport aux non métastatiques.

Ci-dessous se présentent les diagrammes à moustache de la distribution de la vitamine D en fonction des différents niveaux de la classification TNM et des grades.

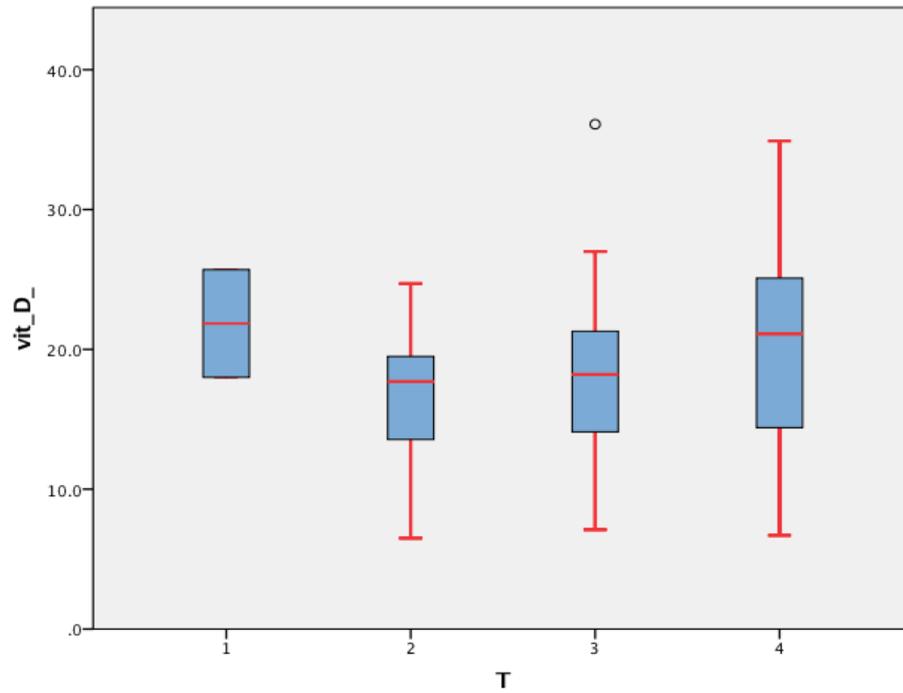


Figure 23: Distribution de la vitamine D selon les différents niveaux de T de la classification TNM.

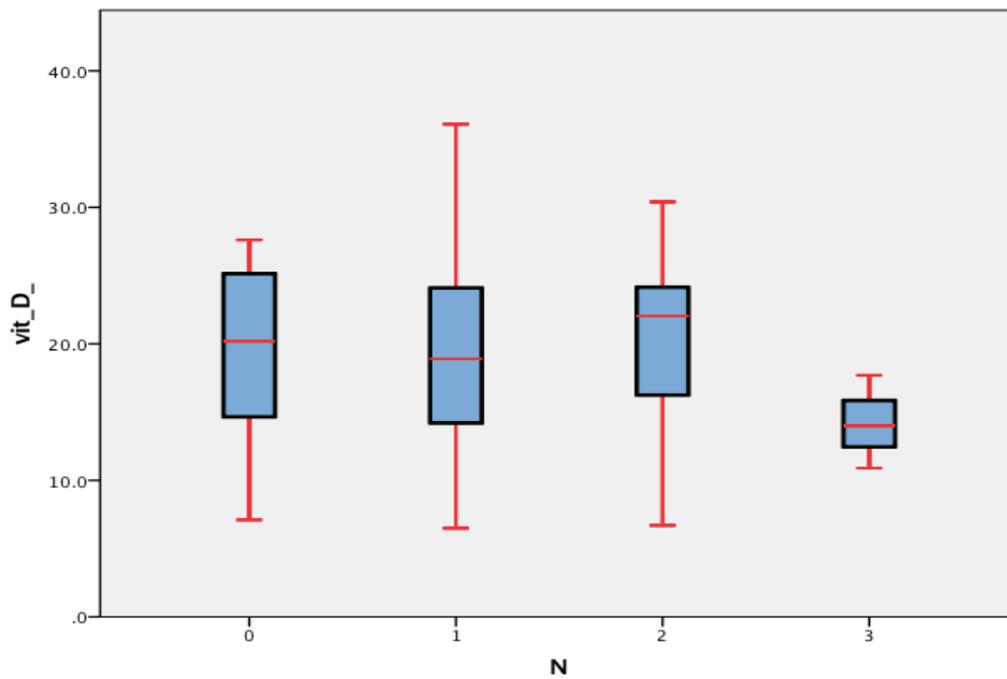


Figure 24: Distribution de la vitamine D selon les différents niveaux de N de la classification TNM.

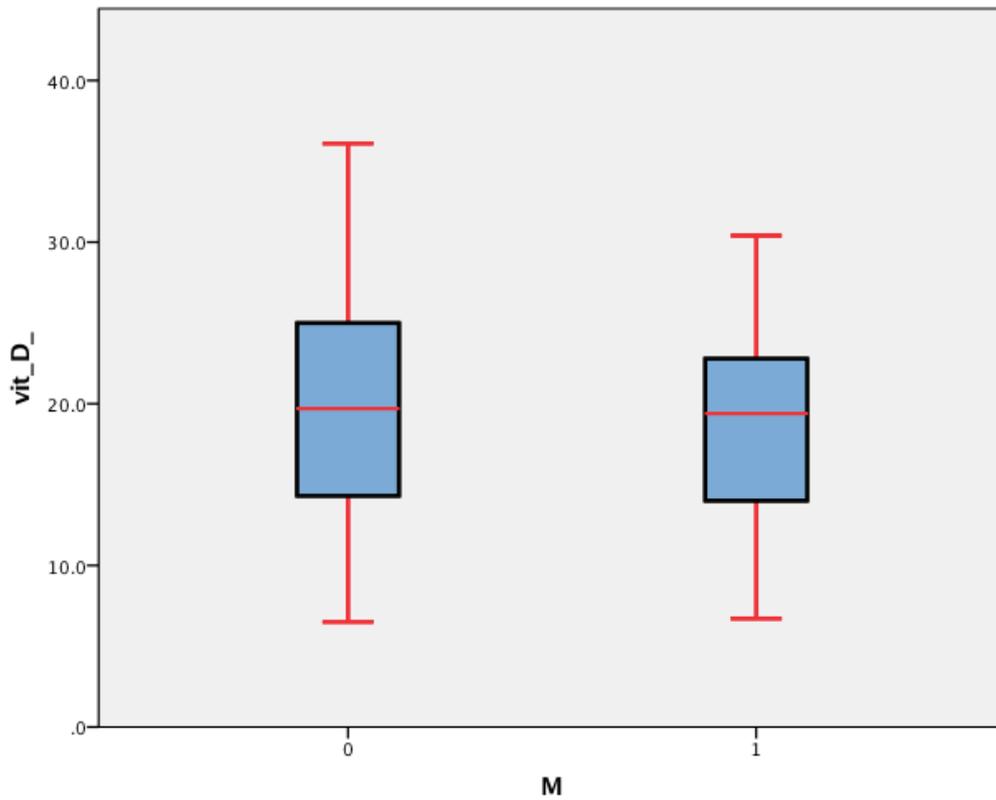


Figure 25: Distribution de la vitamine D selon les différents niveaux de M de la classification TNM

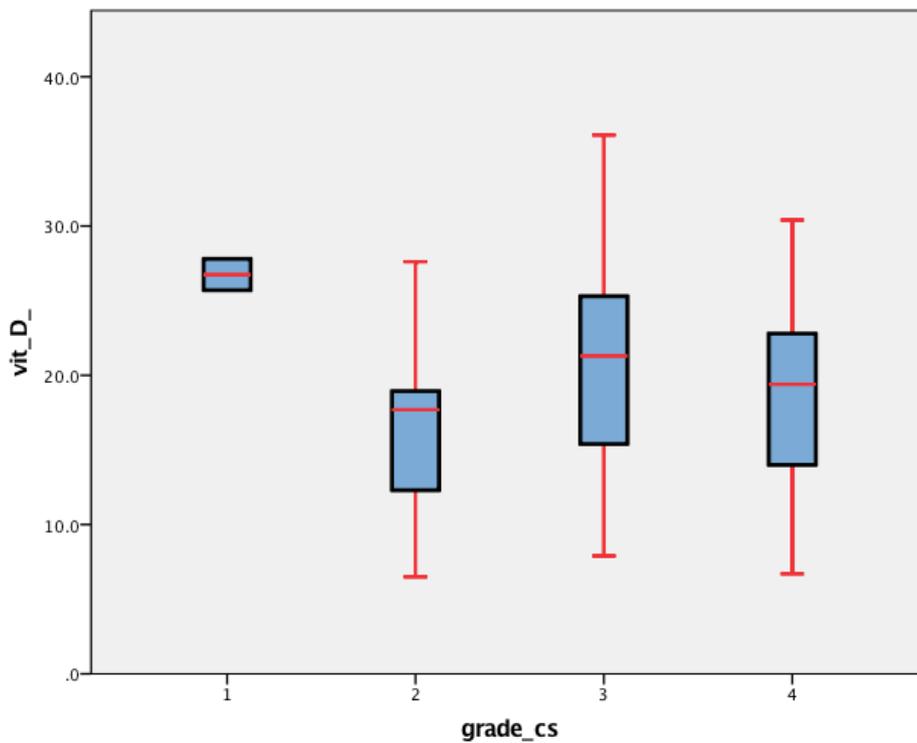


Figure 26: Distribution de la vitamine D selon les différents grades de cancer du sein.

Tableau XXXVIII: Comparaison de moyenne de vitamine D entre le grade I et II puis grade I et IV du cancer du sein.

Grade du cancer du sein	N	Moyenne	Ecart type	P-value
I	2	26,750	1,4849	p=0,02
II	15	15,813	5,7529	
I	2	26,750	1,4849	p=0,004
IV	25	18,892	6,1264	

Il existe une différence significative ($p=0,02$) entre les moyennes de vitamine D chez les patientes à un stade précoce (I) par rapport à celles à stade relativement avancé (II).

Il existe une différence significative ($p=0,004$) entre les moyennes de vitamine D chez les patientes à un stade précoce (I) par rapport à celles à stade avancé (IV).

6. DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer les marqueurs biochimiques du métabolisme phosphocalcique au cours du cancer du sein féminin. Pour ce faire nous avons réalisé une étude cas-témoins qui a cependant présenté des limites.

6.1 Limites de l'étude

Nous avons rencontré des difficultés comme :

- Refus de participation de certaines personnes ;
- Coût de la phase analytique ;
- Manque de résultats d'immunohistochimie dû au coût de cet examen.
- Absence du dosage de la 1,25(diOH)vitamine D

6.2 Discussion méthodologique

Au total, 208 participantes ont été incluses dans l'étude dont 104 cas et 104 témoins. Chaque cas a été apparié à un seul témoin selon l'âge à ± 5 ans. Le même appariement a été constaté dans d'autres études notamment celles de Comlan L et al. [49] qui ont étudié 144 cas et 144 témoins, de Lécuyer et al. [50] comparant 211 cas à 211 témoins. Tandis que certaines études, comme celle de Kane B [51] a apparié plus d'un témoin à un cas: 2 témoins à un cas, soit 200 cas pour 400 témoins. En effet, augmenter les témoins permet de diminuer significativement les biais de l'étude. Dans notre contexte et à cause du coût d'analyses comme la mammographie ainsi que les consultations gynécologiques, nous nous sommes limités à un seul témoin par cas.

6.3 Age

Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge même s'il peut atteindre des femmes à des âges très différents [52]. Dans notre série l'appariement des cas et témoins était effectué selon l'âge à plus ou moins 5 ans. Ce même appariement a été observé dans l'étude de Shamsi et al. réalisée en 2019 au Pakistan[53].

La moyenne d'âge chez les cas était de $48,09 \pm 12,39$ ans et de $47,79 \pm 12,43$ chez les témoins. Ces résultats sont comparables à ceux de Yousef F et al. réalisé en 2013 en Arabie saoudite où l'âge moyen était de 47,7 ans pour les cas et 47,9 ans pour les témoins [54] ; et l'étude de F. Gnagnon et al réalisé au Benin en 2020 qui a aussi obtenu un âge moyen des cas de $48,8 \pm 11,8$ ans [55]. Des résultats différents ont été obtenus par Henaoui L. en Algérie en 2020 où l'âge moyen était un peu plus élevée à $51,28 \pm 12,16$ ans [56].

La tranche d'âge [50- 59] était la plus représentée comme dans une étude réalisée en Algérie où le plus grand nombre de patientes se trouvaient dans la fourchette d'âge de 51-60 ans[57]. Les femmes enquêtées avaient un âge compris entre 20 et 85 ans, résultats semblables à ceux de Ismail et al. obtenus suite à une étude réalisée en Egypte en 2018 où on observait des extrêmes de 20 et 80 ans [58].

Nos résultats montrent que le cancer du sein est retrouvé chez principalement les adultes jeunes (40-59 ans) au Mali.

6.4 Provenance

Dans notre étude la majorité de nos patientes résidaient en milieu urbain au niveau des cas (64,4%) comme des témoins (95,2%) dans nos deux centres de consultation et seulement 35,6% des cas provenaient des régions et communes rurales. Ces résultats sont comparables à ceux de Guindo F. en 2022 qui a obtenu 51,5% de la population qui étaient de Bamako [59].

6.5 Profession

Les ménagères ont représenté 61,54% des cas et 26,92% des témoins notre étude. Les fonctionnaires étaient plus représentés avec 46,15% parmi les témoins. Ce même constat se retrouve dans l'étude de Cissé A. au Mali [60] et celle de Meriem en Algérie en 2017 [57] où les ménagères représentaient respectivement 59,2% et 71,43% des cas. Cette prédominance de ménagères parmi les cas pourrait s'expliquer par le manque d'informations ou de communication sur la maladie du cancer du sein dans notre contexte dans les zones rurales.

6.6 Age à la ménarche et Ménopause

L'âge moyen d'apparition des premières règles était de 14,3 ans avec des extrêmes de 11-20 ans ; résultats similaire à ceux de Ly M en 2012 à Bamako où la moyenne était de 14,5 avec des extrêmes de 10-20 ans [61].

La ménopause était présente de façon égale dans nos deux populations d'étude avec $p=1$, résultat qui pourrait s'expliquer par l'appariement basée sur l'âge à ± 5 ans ; nous permettant alors d'avoir une population plus ou semblable pour comparaison. Ce résultat diffère de celui de de Meriem en Algérie en 2017[57] où la ménopause était présente chez 57,14 % des cas et seulement 31,43% des témoins avec $p= 0.002$.

6.7 Classification TNM

- **Taille Tumorale** : Dans notre série la majorité des malades sont diagnostiqués au stade T4 avec 68,1% ; résultat nettement supérieur à celui de Ouédraogo et al avec 38% en 2018 au Burkina Faso [62] . Ce résultat diffère de celui de Guido F. qui avait plutôt une majorité de T3 à 51,1% [59] . Cette différence pourrait s'expliquer par la stricte jeunesse des populations de ces études (les moins de 40 ans).

- **Stade du cancer du sein** : Au cours de notre étude la majorité des patientes se trouvaient au stade III (51%) de la maladie ; suivie de celle au dernier stade IV qui représentait 25% des cas. Ly M a obtenu des résultats similaires à Bamako en 2012 avec une majorité de stade III à 48 % suivi par le stade IV à 43% [61]. Nous constatons là que les patientes maliennes se rendent que lorsque la maladie est déjà avancée. Nous poussant ainsi à fournir plus d'effort pour la sensibilisation de nos populations.

Ces résultats diffèrent de ceux de Mrabti H et al en 2021 au Maroc qui ont obtenu plus de patientes à un stade relativement plus précoce ; le stade II (43,77% à Casablanca et 42,64% à Rabat) [63]. Cette différence pourrait s'expliquer par la meilleure connaissance de la maladie par la population marocaine qui obtenait un diagnostic relativement tôt pour une prise en charge rapide.

- **TNM et vitamine D :**

Les patientes présentant un stade avancé d'envahissement ganglionnaire N3 avaient le plus bas taux de vitamine D parmi les différents niveaux de N.

De même avec les différents niveaux de classification de la taille tumorale il a été remarqué une baisse globale de vitamine D entre T1 jusqu'à T4.

Il existe une différence significative ($p=0,02$) entre les moyennes de vitamine D chez les patientes à un stade précoce (I) par rapport à celles à un stade relativement avancé (II) ; de même entre le stade I et le stade avancé IV avec $p=0,004$.

Ces différents résultats portant sur la relation entre la vitamine D et la classification TNM nous montre le potentiel effet protecteur de la vitamine D dans ce processus de cancer du sein par la diminution du risque relatif (OR).

6.8 Parathormone

La moyenne de parathormone des cas était de $71,88 \pm 41,13$ pg/ml plus basse que celle des témoins qui était de $84,46 \pm 47,20$ pg/ml présentant ainsi une différence statistiquement significative avec $p=0,038$.

Aucune étude ne s'est cependant penchée sur cet effet du PTH sur le cancer du sein ; mais une étude de trois ans est en cours de réalisation en France à cet effet. Les chercheurs se basent sur le fait que l'activation des ostéoblastes, et donc de la formation osseuse par l'hormone parathyroïdienne (PTH), facilite le développement de tumeurs du sein et la formation de métastases[64].

En outre, la PTH fluctue selon les variations de la vitamine D. Ces valeurs élevées de PTH chez les cas comme les témoins est sans surprise compte tenu de la carence en vitamine D chez les 2 groupes.

6.9 Calcémie

Les moyennes de calcium obtenues chez les cas et les témoins étaient respectivement $2,4237 \pm 0,34$ et $2,4272 \pm 0,30$ avec $p=0,937$. Ces deux moyennes sont similaires et ne présentent aucune différence significative.

Contrairement, une méta-analyse réalisée en 2009 montrait une diminution de 19 % ($RR = 0,81$, IC à 95 % = 0,72-0,90) du risque de cancer du sein a été constatée chez les personnes dont l'apport en calcium se situait dans le quantile le plus élevé par rapport au quantile le plus bas. Ces résultats fournissent des preuves solides que la vitamine D et le calcium ont un effet chimio préventif contre le cancer du sein [65].

6.10 Phosphorémie

La moyenne de phosphorémie des témoins ($1,3704 \pm 0,34$) était un peu plus élevée que celle des cas ($1,2767 \pm 0,27$) avec $p=0,03$. Une attention n'a généralement pas été portée au taux de phosphore au cours des études sur le cancer du sein causant ainsi une lacune de données pour comparaison.

Cependant, nos résultats peuvent s'expliquer par le fait que les cas étant en majorité en phase avancée de cancer, les troubles métaboliques et les dysfonctions organiques peuvent entraîner des troubles électrolytiques profondes. Dont des diabètes secondaires, insuffisance rénale, etc.

6.11 Vitamine D

- ❖ Nous remarquons que la majorité de notre population cas comme témoins sont en insuffisance vitaminique D (<30 ng/ml). Ce résultat pourrait s'expliquer par l'origine africaine de notre population ayant une pigmentation noire, facteur essentiel à la base de cette insuffisance [66]. L'étude NHANES III a montré que plus de 40 % des femmes afro-américaines âgées de 15 à 49 ans ont un déficit des réserves en vitamine D, confirmé par un taux de 25(OH)D inférieur à 37,5ng/ml, un taux aussi bas n'est observé que chez 4 % des caucasiennes du même âge [67].
- ❖ Les moyennes de taux de 25(OH)D sérique des cas et des témoins étaient respectivement de $19,7 \pm 6,63$ et $18,5 \pm 6,32$ ng/ml ne montrant qu'une légère différence non significative (avec $p=0,21$) entre les deux groupes. Ces résultats sont supérieurs et différents de ceux de Park S et al en Corée qui avaient obtenu respectivement $15,1 \pm 7,2$ et $17,1 \pm 6,3$ ng/ml chez les cas et les témoins [68] ; donc la moyenne des témoins était supérieure à celle des cas sans différence significative.

Allant dans le même sens une autre étude réalisée en Arabie saoudite en 2013 montrait que les cas de cancer du sein présentaient des concentrations sériques de 25(OH)D significativement plus basses ($9,4 \pm 6,4$ ng/mL) que celles des témoins ($15,4 \pm 12,3$ ng/mL ; $P = 0,001$) cette fois-ci la différence **était significative** [54].

Une autre étude réalisée en Inde en 2018 nous montre des taux sériques plus élevés de vitamine D. La moyenne moyens de 25-OH vitamine D des cas **était significativement** plus faible que celle des témoins ($22,33 \pm 8,19$ contre $37,41 \pm 12,9$ ng/mL ; $p = 0,0001$)[69].

Une autre étude réalisée en Algérie n'a pas trouvé d'association entre la 25(OH)D libre calculée dans le plasma et le risque global de cancer du sein. (quartile le plus élevé vs le plus bas RR 1,21, 95 % CI 0,83-1,77, test de tendance, valeur $p = 0,50$) [70].

La majorité des témoins (63,5%) étaient en carence vitaminique D par rapport aux cas (51,9%), ce qui pourrait s'expliquer par le fait que l'exposition solaire pendant plus d'une heure par jour était minoritaire chez les témoins à 24% par rapport à 54,80% chez les cas ; sachant le rôle important que jouent les rayons UVB émanant du soleil dans la synthèse de la vitamine D.

6.12. Analyse multivariée

Les quartiles obtenus Q1N ($p=0,513$ OR=1,67) Q2N ($p=0,237$ OR=0,373) ;Q3N ($p=0,276$ OR=0,335) nous montrent que plus le taux de vitamine D augmente, plus la p-value diminue vers une significativité et le risque relatif (OR) tend à diminuer. Ce qui pourrait permettre de penser à un effet positif d'une dose élevée de vitamine D sur la survenue du cancer du sein même si nous n'avons pas obtenu une significativité absolue par les analyses statistiques.

Une méta-analyse vient corroborer ces résultats en trouvant que le quantile le plus élevé de 25(OH)D circulant a été associé à une diminution de 45 % (OR = 0,55, IC à 95 % = 0,38-0,80) du cancer du sein par rapport au quantile le plus bas [65].

L'étude cas-témoins prospective dans le cadre de l'étude sur la santé des infirmières II (NHSII) en Amérique n'a également trouvé aucune association significative entre les taux plasmatiques de 25(OH)D et le risque de cancer du sein (RR multivarié du quartile supérieur vs quartile inférieur = 1,20, IC à 95 % (0,88 à 1,63), $p=0,32$) [71].

6.13. Corrélations entre les paramètres biologiques et la vitamine D

Notre étude nous a montré une corrélation positive entre la vitamine D et le calcium chez les cas comme chez les témoins avec $p=0,05$. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la vitamine D augmente l'absorption du calcium et diminue sa fuite.

Une corrélation positive a été de même observée avec le phosphore mais de façon légère, s'expliquant par le rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique.

Avec la PTH, une corrélation négative a été observée chez les cas comme chez les témoins s'expliquant par sa fonction sur la vitamine D. Il permet la transformation de la 25-hydroxy vit D en son métabolite plus actif, la 1,25-dihydroxy vit D, notre étude ayant pris en compte le dosage de la 25-hydroxy vit D.

7. CONCLUSION

Le cancer du sein au Mali est un fléau qui affecte de plus en plus de femmes et dont la majorité ne se rendent que tardivement dans les centres de santé. L'identification des facteurs de risques et de protection représente une étape perpétuelle de recherche pour améliorer la prise en charge en commençant par une détection rapide.

Notre étude a démontré une diminution du risque relatif de la survenue du cancer du sein chez les sujets ayant des taux élevés de vitamine D plasmatique. Nos données montrent aussi une corrélation entre les stades tardifs (grades 3 et 4) du cancer du sein et le déficit en vitamine D.

Nos résultats permettent ainsi d'affirmer l'importance de l'évaluation du métabolisme phospho-calcique dans l'exploration biologique du cancer du sein.

Par ailleurs, des associations ont été retrouvées entre la survenue du cancer du sein et plusieurs facteurs sociodémographiques et cliniques permettant d'affirmer l'étiologie multifactorielle du cancer du sein chez la femme.

Notre étude ouvre d'autres pistes de recherches concernant d'autres métabolites de la vitamine D tel que la 1,25 (diOH) vitamine D qui pourrait expliquer les différences de taux de vitamine D retrouvés chez les cas par rapport aux témoins.

Il est alors important de mieux explorer cette piste en augmentant la population d'étude et en étudiant le cancer du sein de façon plus approfondie à travers le génotypage ou l'étude des métabolites.

8. RECOMMENDATIONS

a) Aux médecins :

-Intégrer le dosage de la vitamine D dans les bilans de prise en charge du cancer du sein et par extension une exploration du métabolisme phosphocalcique.

b) Aux chercheurs :

- Mener d'avantages plus d'études sur l'aspect métabolomique du cancer du sein au Mali et en Afrique en espérant un jour pouvoir trouver des moyens efficaces de chimio prévention ou de diagnostic précoce.

c) Au personnel socio-sanitaire et associations féminines :

- Sensibiliser et informer la population sur toute l'étendue du territoire malien en utilisant des moyens de communication adéquats pour chaque région ;
- Organiser des campagnes de dépistage du cancer du sein.

d) A la population :

- Veiller au dépistage du cancer de sein ;

9. BIBLIOGRAPHIE

1. WHO . Cancer du sein. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Accessed 19 Dec 2021.
2. Cancer today. <http://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed 30 Jan 2023.
3. Fondation contre le Cancer .Causes du cancer du sein . <https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-sein/causes>. Accessed 20 Jan 2022.
4. Hidayat K, Chen G-C, Zhang R, Du X, Zou S-Y, Shi B-M, et al. Calcium intake and breast cancer risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2016;116:158–66.
5. A-S SAADI et al. Statut en vitamine D des patientes atteintes du cancer du sein. Université d’Oran, Algerie;2020.
6. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, et al. Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3:e2025850.
7. Cancers du sein - Les maladies du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>. Accessed 28 Oct 2022.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49.
9. GLOBOCAN. Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
10. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surgery (Oxford)*. 2013;31:11–4.
11. Fr DBMK. LES FACTEURS DE LA REPRODUCTION ET LE CANCER DU SEIN : ETUDE CAS-TEMOIN. 2021;:63.
12. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surgery*. 2016;5:326–36.
13. Elsevier. l’Atlas d’anatomie humaine de Netter. Elsevier Connect. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/anatomie/la-glande-mammaire-dans-latlas-danatomie-humaine-de-netter>. Accessed 4 Nov 2022.
14. Egger O, Burtin H. ED N°2 : Anatomie du sein. ED n. :14.
15. Lee S. Les seins. Société canadienne du cancer. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/the-breasts>. Accessed 4 Nov 2022.
16. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71:209–49.
17. Christelle. Cancer du sein et allaitement : une méta-analyse. <https://www.illfrance.org/vous-informer/des-etudes/1094-cancer-du-sein-et-allaitement-une-meta-analyse>. Accessed 24 Jan 2023.

18. Lee S. Facteurs de risque du cancer du sein. Société canadienne du cancer. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/risks>. Accessed 24 Jan 2023.
19. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol*. 2022;40:1529–41.
20. Masson E. Profil épidémiologique, moléculaire et pronostic du cancer du sein au sud de la République du Bénin. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1389296/profil-epidemiologique-moleculaire-et-pronostic-du>. Accessed 24 Jan 2023.
21. Hartmann R. Prévention du cancer du sein | 7 conseils de nos cancérologues. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2020. <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/evenements/octobre-rose/>. Accessed 24 Jan 2023.
22. Lacroix-Triki M, Penault-Llorca F. Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). 2017;:3.
23. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:2011–22.
24. Coulibaly J. ETUDE DES TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DANS LE SERVICE DE NEPHROLOGIE DE L'HOPITAL DU POINT « G. 2005.
25. Le suivi biologique du métabolisme phosphocalcique chez les hémodialysés.
26. Ghosh AK, Joshi SR. disorders of Calcium, Phosphorus and magnesium metabolism. 2008;56.
27. Elias E, Shainkin-Kestenbaum R. Hypocalcemia and serum levels of inorganic phosphorus, magnesium parathyroid and calcitonin hormones in the last month of pregnancy in Awassi fat-tail ewes. *Reprod Nutr Dévelop*. 1990;30:693–9.
28. Novel Mechanisms in the Regulation of Phosphorus Homeostasis | Physiology. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00034.2008>. Accessed 27 Jan 2023.
29. p2_ue8_cours_13_métabolisme_phosphocalcique_-_cours.pdf.
30. Ahmia A. L'Hyperparathyroïdie secondaire chez l'insuffisant rénal. 2017.
31. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL*. 2014;21:D302.
32. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:26–34.
33. Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*. 2013;42:1343–50.
34. Héraud C. La vitamine D vue à travers le prisme du Marmandais.
35. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale*. 2009;38:43–54.
36. Tsiaras W, Weinstock M. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venerol*. 2011;91:115–24.
37. Mallet E, Philippe F, Castanet M, Basuyau J-P. Administration orale hivernale d'une dose unique de 200 000 UI de vitamine D3 chez l'adolescent en région normande : évaluation de sa tolérance et du statut vitaminique D obtenu. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17:1042–6.

38. Liao EP. Extraskelatal Effects of Vitamin D: A Clinical Guide. Humana Press; 2018.
39. 7-dehydrocholesterol | Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/topic/7-dehydrocholesterol/254680>. Accessed 9 Jul 2023.
40. Factors Influencing Vitamin D Status. <http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-0980>. Accessed 27 Jan 2023.
41. Souberbielle JC. Vitamine D (1,25-dihydroxy-vitamine D, 25-OH-vitamine D et autres métabolites). MISE AU POINT.
42. McKee A, Lima Ribeiro SM, Malmstrom TK, Perry HM, Miller DK, Farr SS, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Black Americans: Comparison of Total, Free, Bioavailable 25 Hydroxy Vitamin D Levels with Parathyroid Hormone Levels and Bone Mineral Density. *J Nutr Health Aging*. 2018;22:1045–50.
43. Trump DL. Chapter 98 - The Antitumor Effects of Vitamin D in Genitourinary Cancer. In: Feldman D, editor. *Vitamin D (Fourth Edition)*. Academic Press; 2018. p. 821–36.
44. Lab Test: Calcium (Blood) Level. <https://www.ebmconsult.com/articles/lab-test-calcium-level>. Accessed 19 Dec 2022.
45. Wright NC, Chen L, Niu J, Neogi T, Javiad K, Nevitt MA, et al. Defining Physiologically “Normal” Vitamin D in African Americans. *Osteoporos Int*. 2012;23:2283–91.
46. QUE FAIRE DEVANT UNE AUGMENTATION ISOLÉE DE LA CONCENTRATION EN PARATHORMONE (PTH) ? | Louvain Médical. <https://www.louvainmedical.be/fr/article/que-faire-devant-une-augmentation-isolee-de-la-concentration-en-parathormone-PTH>. Accessed 30 Jan 2023.
47. 13-nephrologie_8e-edition_chap13.pdf.
48. Une explication des résultats des tests de votre fonction rénale: un outil pour visite médicale | NIDDK. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/advanced-search/explication-resultats-tests-fonction-renale>. Accessed 27 Jan 2023.
49. Laurent CBM, Yanogo PK, Hassane N, Antara S, Sawadogo B, Nicolas M. Facteurs associés au cancer du sein chez les femmes âgées de 15 à 49 ans de la Maternité Issaka Gazobi de la région de Niamey, janvier 2012 à décembre 2016: Étude cas-témoins: Risk Factors Associated with Breast Cancer in in Women aged 15 to 49 years old of Maternité Issaka Gazobi in the Niamey Region, Niger, from January 2012 to December 2016: A Case Control Study. *Sciences de la Santé*. 2019;42.
50. Lécuyer L, Dalle C, Lyan B, Petera M, Lagree M, Rossary A, et al. Signatures métabolomiques par spectrométrie de masse et risque de cancer du sein. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2018;32:325–6.
51. Kané BM. Les facteurs de la reproduction et le cancer du sein : étude cas-témoin. 2022.
52. Age - Facteurs de risque. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age>. Accessed 30 Jan 2023.
53. Shamsi U, Khan S, Azam I, Habib Khan A, Maqbool A, Hanif M, et al. A multicenter case control study of association of vitamin D with breast cancer among women in Karachi, Pakistan. *PLoS ONE*. 2020;15:e0225402.

54. Yousef FM, Jacobs ET, Kang PT, Hakim IA, Going S, Yousef JM, et al. Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case-control study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98:105–10.
55. Gnangnon F, Takin R, Gbessi D, Ahomadegbe C, Amidou S, Denakpo J, et al. Profil épidémiologique, moléculaire et pronostic du cancer du sein au sud de la République du Bénin. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2020;68:S138.
56. Henaoui L, Meguenni K. Facteurs de risque du cancer du sein - Étude cas-témoins Wilaya de Tlemcen, 2015–2017. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2020;68:S139.
57. meriem soualhia mémoire finale (1) (1).pdf.
58. Ismail A, El-Awady R, Mohamed G, Hussein M, Ramadan SS. Prognostic Significance of Serum Vitamin D Levels in Egyptian Females with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:571–6.
59. Guindo F. Cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans au Mali: aspects épidémiologiques, histopathologiques et immuno- histochimiques. Thesis. USTTB; 2022.
60. Mémoire D E S Dr Aboubacar SIDIKI CISSE.pdf.
61. Ly M. Etude des caractéristiques épidémiologiques et biologiques des cancers du sein dans la région de Bamako (Mali). These de doctorat. Paris 6; 2011.
62. Ouedraogo N, Zongo N, Zida M, Sawadogo A, Sawadogo E, Ouattara A, et al. Breast Cancer in Women Under 40 Years Old at Yalgado Ouedraogo University Hospital. 2018;:1022.
63. Patterns of care of breast cancer patients in Morocco - A study of variations in patient profile, tumour characteristics and standard of care over a decade | Elsevier Enhanced Reader. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0960977621004185?token=E9E7F925DE610A36CF4FDDF1AED6F617858E3D25184A692BA9FDF8E477DEEA924B39D5F1A785617ED3A4A9787F933A70&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221214230718>. Accessed 14 Dec 2022.
64. Cancer du sein : caractériser le rôle du tissu osseux dans la formation de métastases. Fondation pour la Recherche Médicale. <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-du-sein/tissu-osseux-metastases>. Accessed 30 Jan 2023.
65. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121:469–77.
66. Chauveau P, Aparicio M. [Ethnicity and vitamin D]. *Nephrol Ther*. 2013;9:398–402.
67. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:187–92.
68. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among Korean women: a case-control study | SpringerLink. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-015-3433-0>. Accessed 16 Dec 2022.

69. Karthikayan A, Sureshkumar S, Kadambari D, Vijayakumar C. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62:452–9.
70. Wang J, Eliassen AH, Spiegelman D, Willett WC, Hankinson SE. Plasma free 25-hydroxyvitamin D, vitamin D binding protein, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Cancer Causes Control.* 2014;25:819–27.
71. Eliassen AH, Spiegelman D, Hollis BW, Horst RL, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R50.

10. ANNEXES



Figure 27: Aliquotage des échantillons dans les cryotubes pour analyse (LRM Bamako)

FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE**Titre de l'étude :** Approche métabolomique du cancer du sein féminin au Mali.**Investigateur principal :** Dr Aboubacar Dit Tietie BISSAN**Co-Investigateurs :** Pr Pascal REYNIER, Dr Madani LY, Dr Fatoumata SIDIBE

Il m'a été proposé de participer à l'étude intitulée : « Vitamine D et Approche métabolomique du cancer du sein féminin au Mali ». Je confirme que j'ai lu (ou que je me suis fait lire) et que j'ai compris pourquoi et comment cette étude sera réalisée. L'étude consistera à effectuer des prélèvements sanguins. J'ai eu la possibilité de poser les questions que je souhaitais et de recevoir des réponses satisfaisantes. J'ai été informée que, conformément à la réglementation sur les études cliniques, le Comité d'éthique des facultés de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie a donné un avis favorable pour la réalisation de cette recherche.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche. Je sais que je peux retirer à tout moment mon consentement. Le fait de ne plus participer à cette étude médicale ne me portera préjudice.

Je permets que des informations personnelles et des données soient recueillies pendant l'étude, et qu'elles puissent être examinées par les personnes impliquées dans l'étude et/ou les collaborateurs de l'étude et/ou par les Autorités de Santé, mais de façon confidentielle et anonyme.

Vous garderez une copie de ces documents avec vous pour témoignage de votre acceptation à participer à cette étude. Une copie est remise au doctorant en charge de la recherche.

Le patient (ou son représentant légal)

Nom : _____

Prénom : _____

Date : _____

Signature : _____

L'investigateur

Nom : _____

Prénom : _____

Date : _____

Signature : _____

A compléter si le participant, parent/tuteur du participant n'est pas alphabétisé en Français :

Témoignage de l'interview du consentement :

Je soussigné, témoin du consentement éclairé ci-dessus pour l'étude sur l'Approche métabolomique du cancer du sein féminin au Mali, atteste qu'à la date indiquée à côté de ma signature, le contenu de la notice d'information du participant a été clairement expliqué au participant et que l'intéressé a indiqué que ses questions et inquiétudes ont été répondues de façon appropriée.

Emprunte du volontaire : _____ Date : ____/____/____

Témoignage de la signature par le participant :

Je soussigné, témoin de la signature atteste qu'à la date indiquée à côté de ma signature, le participant a marqué de son empreinte digitale le formulaire de consentement éclairé pour l'étude ci-dessus.

Nom et signature du témoin : _____ Date : ____/____/____

FICHE D'ENQUÊTE

Fiche d'enquête « Métabolomique et cancer du sein féminin »

Informations socio-démographiques

Centre de consultation :

Date de diagnostic du cancer : Inclus / Exclus

Ménopause : non oui

Nom et Prénom : Code Echantillon :

Age :

Tel : Adresse :

Zone urbaine : oui non Zone rurale : oui non

Poids : Kg Taille : Cm

Tabac : oui / non Nbre de paquets/j :

Age à la ménarche (1ères règles) :

Prise de contraceptifs oraux : non oui

Cycle menstruel : Régulier Irrégulier

Travail : non oui

Statut socio-économique : Non aisée classe moyenne aisée

Durée de sommeil :

Scolarité : Non instruite Secondaire Lycée Université

Antécédents

Familial de cancer du sein : non oui

Autre Cancer : non oui

Tumeur ou maladie bénigne du sein : non oui

Parité (grossesse) : 0 / 1 / 2 / ≥ 3 / Avortement : oui non / Nné vivant : oui nonAge 1^{ère} grossesse :

Allaitement : oui non / nbre de mois d'allaitement :

Hypertension oui non / Dépression : oui non / Asthme : oui non

Cancer du sein (CS)

Classification TNM : T N M

Grade du CS : I II III IV

Hormonothérapie (HRT) : non oui.....

Alimentation : quantité et fréquence de consommation

Régime alimentaire : non oui

Produits laitiers : non oui → $\geq 3x/j$ au moins 1x/j Rarement JamaisLait : non oui → $\geq 3x/j$ au moins 1x/j >1x/semaine 1x/semaine Rarement JamaisŒufs : non oui → $\geq 3x/j$ au moins 1x/j >1x/semaine 1x/semaine Rarement Jamais

Autre à préciser : bœuf, poulet, saumon, thon

..... → $\geq 3x/j$ au moins 1x/j >1x/semaine 1x/semaine Rarement JamaisFruits : non oui → $\geq 3x/j$ au moins 1x/j >1x/semaine 1x/semaine Rarement JamaisLégumes : non oui → $\geq 3x/j$ au moins 1x/j >1x/semaine Rarement Jamais

Supplémentation : VitD Calcium VitC VitE Multivitaminé Absence

Régulière

Occasionnelle

 ≤ 36 mois

> 36 mois

12mois avant étude

Exposition solaire

Habitue vestimentaire :

Corps couvert :

Visage : non oui Dos : non oui

Bras : non oui... Mains : non oui.....

2 pieds : non oui.....

Ecran (crème) solaire : non oui

Durée d'exposition (min/j) : < 30 30-59 ≥ 60

Activité physique

Sédentaire : non oui

Activité : Intense Modérée

	Marche	Jogging	Natation	Course
Localisation des exercices :	Maison		Déhors	

Fiche signalétique

NOM : AMEGONOU

PRENOM : Awo Emmanuela Hilda

TITRE : INTERET DU DOSAGE DES MARQUEURS DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE
DANS LE CANCER DU SEIN FEMININ AU MALI

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2022 – 2023 TEL 78677945

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

NATIONALITE : Togolaise

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie du Mali.

Résumé

Nous avons réalisé une étude prospective cas-témoins dans les services d'oncologie des CHU Luxembourg et point G de Bamako et la phase analytique au laboratoire Rodolphe Mérieux d'août 2021 à mars 2022. Les données ont été collectées à partir d'un formulaire et des échantillons sanguins prélevés. Au total 208 patientes ont été inclus dont 104 femmes avec un diagnostic positif de cancer du sein et 104 saines. La moyenne d'âge chez les cas était de $48,09 \pm 12,39$ ans et de $47,79 \pm 12,43$ chez les témoins. Les moyennes de taux de 25(OH)D sérique des cas et des témoins étaient respectivement de $19,7 \pm 6,63$ et $18,5 \pm 6,32$ ng/ml avec $p=0,21$. Les moyennes de calcémie se rapprochait de celle des témoins avec $p=0,937$. La moyenne de phosphorémie des témoins était un peu plus élevée que celle des cas avec $p=0,03$. La moyenne de créatinine des témoins était plus élevée que celle des cas avec $p=0,038$.

Notre étude a démontré une diminution du risque relatif de la survenue du cancer du sein chez les sujets ayant des taux élevés de vitamine D plasmatique.

Mots-clés : Cancer du sein ; femmes ; métabolisme phosphocalcique ; vitamine D ; calcium ; phosphore ; créatinine ; Bamako.

Summary

We conducted a prospective case-control study in the oncology departments of the CHU Luxembourg and Point G of Bamako and the analytical phase at the Rodolphe Mérieux laboratory from August 2021 to March 2022. Data were collected from a form and from blood samples taken. A total of 208 patients were included of which 104 were women with a positive diagnosis of breast cancer and 104 were healthy. The mean age in cases was 48.09 ± 12.39 years and 47.79 ± 12.43 in controls. The mean serum 25(OH)D levels of cases and controls were 19.7 ± 6.63 and 18.5 ± 6.32 ng/ml, respectively, with $p=0.21$. The mean serum calcium levels were close to that of the controls with $p=0.937$. The mean phosphorus level of the controls was slightly higher than that of the cases with $p=0.03$. The mean creatinine of the controls was higher than that of the cases with $p=0.038$.

Our study demonstrated a reduced relative risk of breast cancer in subjects with high plasma vitamin D levels.

Keywords: Breast cancer; women; phosphocalcic metabolism; vitamin D; calcium; phosphorus; creatinine; Bamako.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.