



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

Année 2023

Thèse N°242

# Étude du métabolisme phosphocalcique chez les patientes atteintes de cancer du sein

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 /07/2023

PAR

Mr. **Zakaria TRACHI**

Né Le 20/09/1997 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Métabolisme phosphocalcique, vitamine D, cancer du sein, hormonothérapie

JURY

M.	<b>H. QACIF</b> Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
M.	<b>A. BOUKHIRA</b> Professeur de Biochimie-chimie	RAPPORTEUR
M.	<b>Y. QAMOUSS</b> Professeur de Réanimation	JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي  
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل  
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني  
تبت إليك وإني من المسلمين"



## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.  
La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.  
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.  
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

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

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

<b>N°</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Cadre</b>	<b>Spécialité</b>
01	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne

14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	P.E.S	Anesthésie-réanimation
26	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
27	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
28	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
29	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
30	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
31	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
32	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
33	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
38	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
39	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation

40	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
41	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
44	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
45	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
46	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
47	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
48	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
49	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
50	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
51	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
52	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
53	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
54	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
55	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
56	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
57	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
58	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
59	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
60	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
61	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
62	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
63	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
64	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
65	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie

66	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
67	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
68	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
69	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
73	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
74	LAKMICHY Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
75	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
76	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
77	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
78	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
79	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
80	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
81	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
82	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
83	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
84	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
85	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
86	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
87	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
88	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
89	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
90	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
91	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique



92	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
93	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
94	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
95	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
96	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
97	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
98	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
99	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
100	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
102	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
103	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
104	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
105	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
106	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
107	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie-virologie
108	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
109	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
112	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
113	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
114	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
115	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
116	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
117	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques

118	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
119	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
120	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
121	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
122	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
123	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
124	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
125	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
127	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
128	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
129	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
130	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
131	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
132	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
133	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologiecytogénétique
134	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
135	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
136	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
137	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
138	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
139	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
140	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
141	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
142	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation

143	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
144	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
145	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
146	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
147	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
148	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
149	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
150	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
151	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
152	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
153	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
154	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
155	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
156	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
157	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
158	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
159	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
160	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
161	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
162	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
163	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
164	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
165	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
166	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
167	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique

168	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
169	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
170	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
171	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
172	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
173	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
174	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
175	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
176	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
7177	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
178	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
179	MILOUDI Mohcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
180	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
181	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
182	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
183	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
184	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
185	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
186	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
187	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
188	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
189	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
190	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
191	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
192	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
193	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie

194	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
195	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
196	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
197	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
198	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
199	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
200	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
201	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
202	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
203	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
204	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
205	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
207	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
208	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
209	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
210	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
211	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organnique
212	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
215	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
216	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
217	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
218	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
219	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie

220	EL-QADIRY RabiY	Pr Ass	Pédiatrie
221	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
222	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
223	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
225	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
226	LAMRANI HANCH Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
227	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
228	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
229	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
230	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
231	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
233	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
234	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
235	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
236	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
237	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
238	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
240	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
241	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
242	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
243	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
244	ZOUIITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
245	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie

246	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
247	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
248	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
249	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
250	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
251	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
252	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
253	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
254	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
255	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
256	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
257	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
258	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
259	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
260	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
261	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
262	EL HAMD AOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
263	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
264	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
265	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
266	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
267	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
268	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
269	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
270	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
271	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

**LISTE ARRETEE LE 22/06/2023**



*DÉDICACES*







**Je dédie cette thèse à**

***A mon très cher père : Mohammed Trachí***

*Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon amour et mon respect envers toi. Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes sont-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Que Dieu te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

***A ma très chère mère : Souad Bouhalí Zríouíl***

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur*

***A ma très chère sœur : Sara Trachí***

*Que ce travail soit le témoignage tangible de mon affection et de mes profonds sentiments fraternels. Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter. Merci pour tous ces bons moments partagés, pour ta générosité, ta compréhension et ta gentillesse. Que Dieu garde cette grande complicité et préserve notre union. Je te souhaite tout le bonheur et le succès.*

***A ma très cher Frère : Ahmed Taha Trachí***

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi le frère et l'ami sur qui je peux compter. Merci pour ta générosité, ta compréhension et ta gentillesse inégale. A tous nos merveilleux souvenirs passés. Je te souhaite tout le bonheur et le succès.*

*A mes tantes, oncles et à tous mes cousins et cousines*

*Je rends un valeureux hommage à tous les proches de ma famille, je vous remercie profondément pour vos conseils, vos encouragements et votre soutien tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail, en témoignage de mes sentiments les plus sincères et affectueux. Puisse Allah vous procurer santé, bonheur et réussite.*

*A mes ami(e)s :*

*Taoufik Matich, Lahcen Babasaïd, Aymane Matich , Abdellatif Kilali, Othmane Harrad, Lmenhouss, Abdo Mario, Yassine Moncapitaine, Yassine ait Bouhadî, Yassine Rguî, Ismail, Abderrahim Wakrim, Soukaina Touri, Houssam Zahid, Mohammed Techa, Hicham Tadili, Mariame Younsi, Anass Zamame, Yasser Tahiri, Zakaria Zaakoun, Anas Zennour, Pseudohibas, Khalid, Bader, Zakaria ABK, Yassine, Mustapha,*

*Je vous dédie ce travail à travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*



*REMERCIEMENTS*



*A notre cher Maître et Président de thèse :  
Monsieur le Professeur Hassan Qacif  
Professeur de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de  
Marrakech*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant aimablement la présidence de notre jury de thèse. Homme de grandes valeurs, vous nous avez toujours marqué par vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que par votre grande bienveillance et humilité. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre haute considération et de notre profond respect.*

*A notre Maître et rapporteur de thèse :  
Monsieur le Professeur Abderrahmane Boukhira  
Professeur de biochimie-chimie à l'hôpital Militaire Avicenne de  
Marrakech*

*Notre rencontre, quoique imprévue au début, est incontestablement le catalyseur de la bonne réalisation de ce projet.*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour et vos remarques judicieuses ont permis de le valoriser. Je vous en suis profondément reconnaissant.*

*Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant notre première et deuxième année d'études médicales.*

*Votre compétence incontestable, votre charisme ainsi que vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration.*

*Enfin, merci d'avoir accepté de diriger ce travail avec minutie et bienveillance. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

*A notre Maître et juge de thèse :  
Monsieur le Professeur Youssef Qamouss  
Professeur de Anesthésie-réanimation à l'hôpital Militaire avicenne de  
Marrakech*

*Nous sommes très touchés par l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre sérieux, votre droiture, vos qualités humaines et votre savoir scientifique n'ont d'égale que votre sagesse, et ont toujours suscité en nous une grande admiration. Qu'il nous soit permis cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et de notre très haute considération.*



# *ABBREVIATIONS*



## Listes des abréviations

<b>AC60</b>	:	Adriamycine (Doxrubicine) – Cyclophosphamide
<b>ACR</b>	:	American College of Radiology
<b>ADN</b>	:	Acide désoxyribonucléique
<b>ARNm</b>	:	Acide ribonucléique messenger
<b>AP</b>	:	Auto palpation
<b>ASCO</b>	:	American Society of Clinical Oncology
<b>ATC</b>	:	Anticoagulant
<b>ATCD</b>	:	Antécédent
<b>ATP</b>	:	Adénosine Triphosphate
<b>CCI</b>	:	Carcinome canalaire infiltrant
<b>CasR</b>	:	Récepteur du calcium extracellulaire
<b>CLHP</b>	:	Chromatographie liquide haute performance
<b>CLI</b>	:	Carcinome lobulaire infiltrant
<b>CPK</b>	:	Créatine phosphokinase
<b>EDTA</b>	:	Acide éthylènediaminetétraacétique
<b>EPN</b>	:	Engainement tumoral péri-nerveux
<b>EV</b>	:	Embols vasculaires
<b>FEC100:</b>		5-Fluorouracile – Epirubicine – cyclophosphamide
<b>FGF-23:</b>		Fibroblast Growth factor 23
<b>HER-2</b>	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
<b>IGF-1</b>	:	Insuline-like Growth Factor
<b>IHC</b>	:	Immunohistochimie
<b>IMC</b>	:	Indice de masse corporelle
<b>ND</b>	:	Non désigné
<b>NS</b>	:	Non significatif
<b>Pdia3</b>	:	La protéine disulfure-isomérase A3
<b>PTH</b>	:	Parathormone
<b>PTH-R</b>	:	Récepteur de la parathormone
<b>RE</b>	:	Récepteur de l'œstrogène
<b>RH</b>	:	Récepteurs hormonaux
<b>RCP</b>	:	Concertation pluridisciplinaire
<b>RP</b>	:	Récepteur de la progestérone
<b>SBR</b>	:	Scarff, Bloom et Richardson
<b>TCD</b>	:	Tube contourné distal
<b>TCP</b>	:	Tube contourné proximal
<b>UVB</b>	:	Rayons ultraviolets B
<b>VDBP</b>	:	Vitamin D Binding Protein
<b>VDR</b>	:	Récepteur de la vitamine D
<b>Vit D</b>	:	Vitamine D





*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Population étudiée :.....	<b>5</b>
1. Type, cadre et période de l'étude : .....	<b>5</b>
2. Échantillonnage :.....	<b>5</b>
II. Méthodes :.....	<b>6</b>
1. Recueil des données :.....	<b>6</b>
2. Méthodes d'analyse et traitement des résultats :.....	<b>6</b>
3. Considération éthique :.....	<b>6</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>7</b>
I. Caractéristiques des patientes :.....	<b>8</b>
1. Age:.....	<b>8</b>
2. Statut hormonal :.....	<b>9</b>
3. Indice de masse corporelle :.....	<b>9</b>
II. Caractéristiques de la tumeur :.....	<b>10</b>
1. Clinique.....	<b>10</b>
2. Histologique.....	<b>14</b>
3. Protocoles thérapeutiques.....	<b>18</b>
III. Bilan phosphocalcique :.....	<b>25</b>
1. 25-OH-D (ng/ml).....	<b>25</b>
2. Calcémie totale (mmol/l).....	<b>26</b>
3. Phosphorémie (mmol/l).....	<b>27</b>
IV. Corrélation entre le bilan phosphocalcique et les différents paramètres étudiés.....	<b>28</b>
1. Bilan phosphocalcique et caractéristiques cliniques des patientes.....	<b>28</b>
2. Bilan phosphocalcique et caractéristiques de la tumeur.....	<b>31</b>
3. Bilan phosphocalcique et traitement en cours.....	<b>33</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>35</b>
Revue de littérature .....	<b>36</b>
I. Métabolisme phospho-calcique et osseux.....	<b>36</b>
1. Physiologie.....	<b>36</b>
2. Exploration.....	<b>59</b>
II. Le cancer du sein.....	<b>64</b>
1. Epidémiologie.....	<b>64</b>
2. DIAGNOSTIC .....	<b>71</b>
3. Prise en charge thérapeutique.....	<b>83</b>
<b>DISCUSSION DES RÉSULTATS</b> .....	<b>91</b>
I. Statut du bilan phosphocalcique.....	<b>91</b>
1. Prévalence du déficit en vitamine D.....	<b>91</b>
2. Prévalence du trouble de Calcium.....	<b>92</b>
3. Prévalence du trouble de phosphate.....	<b>93</b>

II. Corrélation entre la vitamine D et les différents paramètres étudiés.....	94
1. 25-OH-D et caractéristiques cliniques des patientes.....	94
2. Bilan phosphocalcique et caractéristiques de la tumeur.....	98
3. Bilan phosphocalcique et traitement en cours.....	100
<b>LIMITES</b> .....	<b>102</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>104</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>106</b>
<b>RÉSUMÉS</b> .....	<b>110</b>
<b>BIBLIOGRAPHIES</b> .....	<b>117</b>



*INTRODUCTION*



Le cancer du sein est actuellement le cancer le plus fréquent dans le monde, avec plus de 2.3 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2020, représentant ainsi 11.7% de tous les cancers et 24.5% des cancers de la femme (1).

Il s'agit d'une maladie complexe et hétérogène qui continue de représenter un défi majeur en termes de santé publique. Au-delà des facteurs de risque hormonaux et génétiques bien connus, des recherches récentes ont été menées pour identifier d'autres facteurs de risque potentiels et essentiellement la vitamine D (2).

La vitamine D (Vit D), en se liant aux récepteurs de la vitamine D (VDR) qui sont situés dans les noyaux des cellules mammaires et d'autres tissus de l'organisme, exerce une variété d'activités immunogènes et antiprolifératives, C'est pourquoi des niveaux suboptimaux de vitamine D pourraient conduire au développement du cancer en altérant la prolifération, la différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse des cellules (3).

Le calcium est également impliqué dans un large éventail d'activité de proliférations, d'apoptose et de signalisation cellulaire dans l'organisme.

L'altération du métabolisme cellulaire est considérée comme une caractéristique des cellules cancéreuses. Le phosphate étant un minéral essentiel pour la synthèse des acides nucléiques, des phospholipides et des métabolites à haute énergie tels que l'adénosine triphosphate (ATP), les cellules qui se divisent rapidement devraient en avoir besoin en permanence (4).

D'une autre part, le métabolisme phosphocalcique est également régulé par les hormones sexuelles féminines en augmentant l'absorption intestinale du calcium et en inhibant la résorption osseuse (5).

Ainsi, la ménopause et l'hormonothérapie, qui agit en inhibant l'activité de ces hormones, peuvent également altérer le métabolisme phosphocalcique et osseux (6).

Cependant, il est important de souligner que la relation entre la vitamine D, le métabolisme phosphocalcique et le cancer du sein est un domaine de recherche en évolution. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes précis

impliqués et pour évaluer l'impact réel de la vitamine D et du métabolisme phosphocalcique sur le développement, la progression et le traitement du cancer du sein.

Dans ce contexte, il nous a semblé convenable de faire un point sur cette association entre le cancer du sein et le métabolisme phosphocalcique et en particulier la vitamine D.

Les principaux objectifs de notre étude sont :

- Déterminer le statut du métabolisme phosphocalcique chez les patientes atteintes de cancer du sein.
- Étudier une éventuelle corrélation entre les perturbations du métabolisme phosphocalcique et les paramètres cliniques des patientes, l'agressivité de la tumeur ainsi que les différents traitements systémiques proposés.



*MATÉRIELS  
ET  
MÉTHODES*



## **I. Population étudiée :**

### **1. Type, cadre et période de l'étude :**

Il s'agit d'une étude transversale et descriptive portant sur une population de 54 patientes atteintes de cancer du sein au sein du service d'oncologie médicale à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Notre étude s'étendait sur une période de 5 mois s'étalant du mois de novembre 2022 au mois de Mars 2023.

Les données ont été recueillies lors de consultations auxquelles nous avons assisté en présence d'un médecin oncologue, ainsi qu'à l'hôpital de jour du service.

### **2. Échantillonnage :**

#### **2.1. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude toutes patientes suivis pour un cancer du sein.

#### **2.2. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de notre étude les dossiers médicaux incomplets, ainsi que les patientes ayant un facteur pouvant perturber le métabolisme phosphocalcique à savoir :

- ❖ Néphropathie connue.
- ❖ Corticothérapie au long cours.
- ❖ Supplémentation en vitamine D ou calcium.



## **II. Méthodes :**

### **1. Recueil des données :**

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir modèle ci-dessous). Cette fiche a été renseignée pour chaque patiente incluse lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- ❖ Les données générales de chaque patiente.
- ❖ Les caractéristiques cliniques et histologiques de la tumeur.
- ❖ Les traitements reçus.
- ❖ Les données du bilan phosphocalcique.

### **2. Méthodes d'analyse et traitement des résultats :**

Les données ont été saisies et codées sur Excel, puis analysées à l'aide du logiciel SPSS V20.

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, ainsi que par leurs valeurs minimales et maximales.

Les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

Le seuil de signification (p) retenu était de 5 %

La réalisation des graphiques a été effectuée avec le logiciel Microsoft Excel 2010.

### **3. Considération éthique :**

L'étude a pris en compte le consentement écrit et éclairé du patient, de son anonymat ainsi que la confidentialité des données.

Les autorisations d'accès aux dossiers ont été accordées par le chef de service.



*RÉSULTATS*



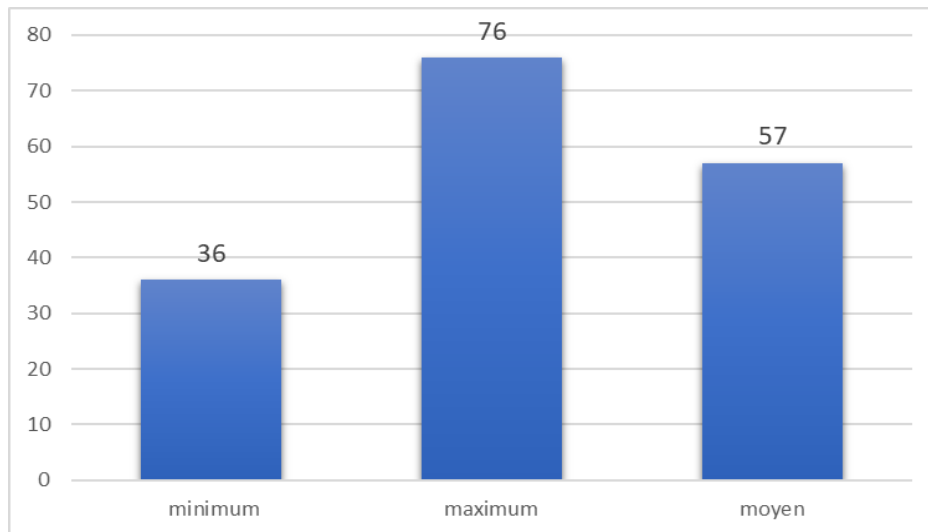
## I. Caractéristiques des patientes :

### 1. Age:

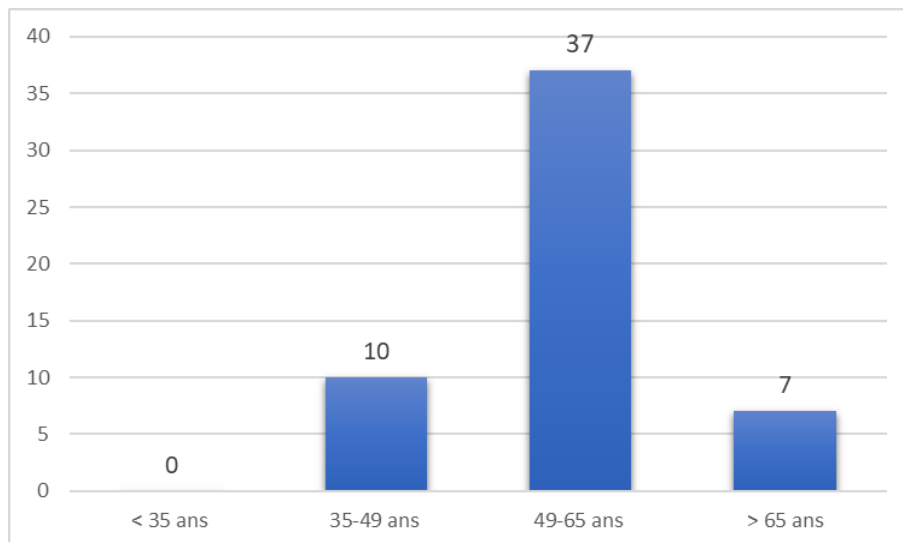
L'âge de nos patientes variait entre 36 ans et 76 ans avec un âge moyen de 57 ans.

(Figure 1)

On note également la prédominance de la tranche d'âge de 49 à 65 ans chez 37 patientes représentant ainsi 69% des patientes de notre série. (Figure 2)



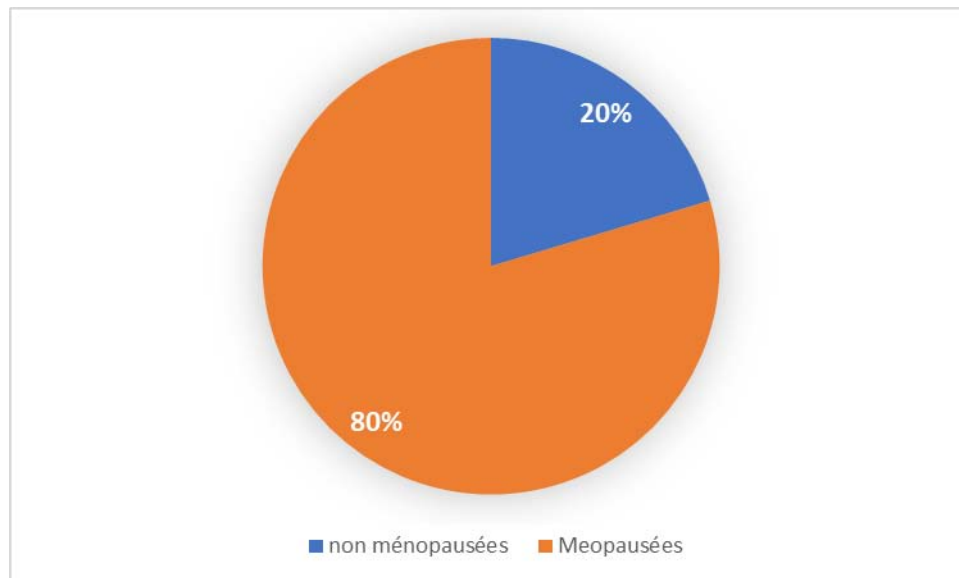
**Figure 1 : Répartition des patientes en fonction de l'âge**



**Figure 2 : Répartition des patientes par tranche d'âge**

## 2. Statut hormonal:

Le statut hormonal a été évalué chez toutes les patientes. 11 d'entre elles étaient toujours en activité génitale au moment du diagnostic (soit 20%), alors que 43 d'entre elles étaient ménopausées (soit 80%). (Figure 3)



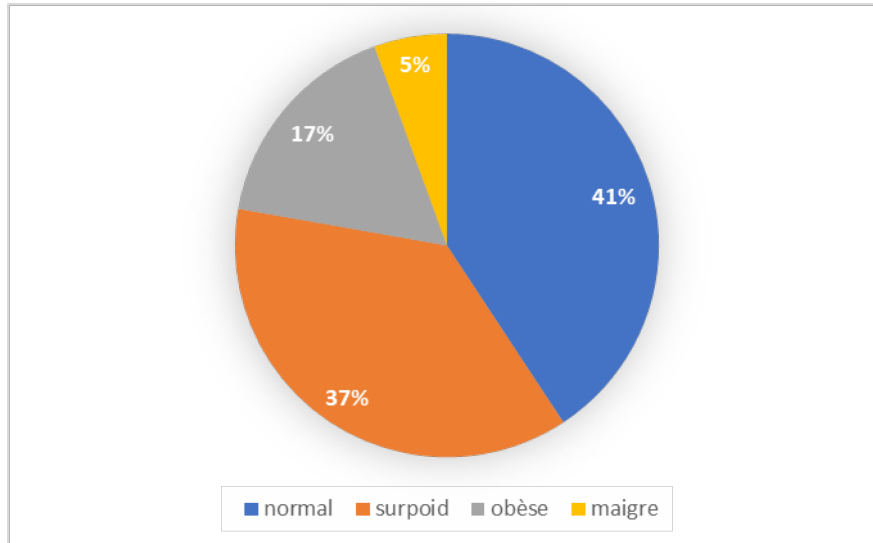
**Figure 3 : Répartition des patientes selon le statut hormonal**

Toutes les patientes, qui étaient en activité génitale, ont subi une ménopause chimio-induite.

## 3. Indice de masse corporelle:

L'indice de masse corporelle a pu être recueilli chez toutes les patientes de notre série.

Ainsi, on note une prédominance d'un IMC normal chez 22 de nos patientes (soit 41%), suivie d'un surpoids défini par un IMC entre 25 et 29.9 chez 20 de nos patientes (soit 37%). (Figure 4)



**Figure 4 : Répartition selon l'indice de masse corporelle**

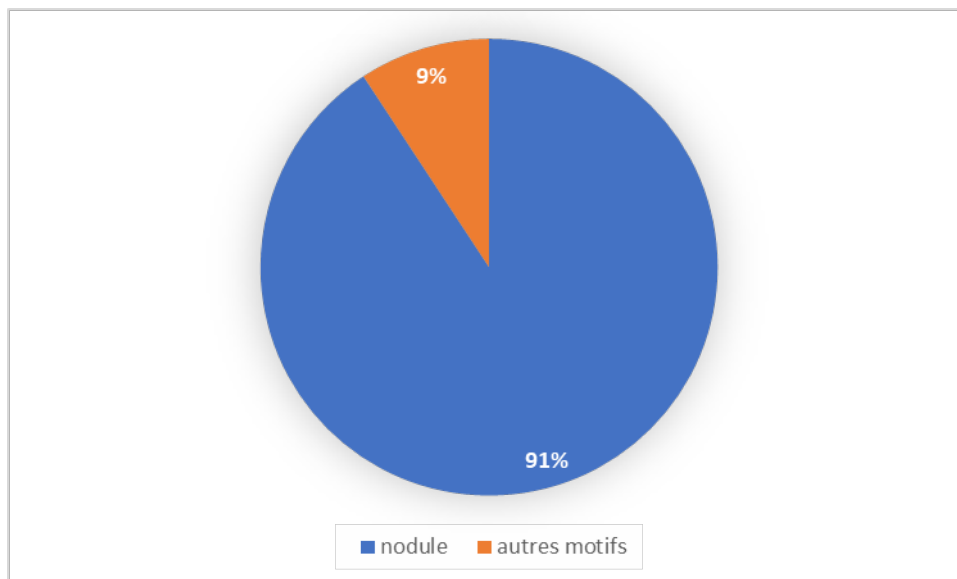
## **II. Caractéristiques de la tumeur :**

### **1. Clinique**

#### **1.1. Circonstances de découverte**

Toutes nos patientes ont découvert les signes révélateurs elles même ce qui les a poussés à consulter.

Le motif de consultation le plus fréquent est l'autopalpation d'un nodule du sein présent chez 49 des malades de notre série (soit 91%). (Figure 5)



**Figure 5 : circonstances de découverte par ordre de fréquence**

Le reste des circonstances de découverte ne représente que 9% et sont résumées dans le tableau suivant : (Tableau 1)

**Tableau I : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte**

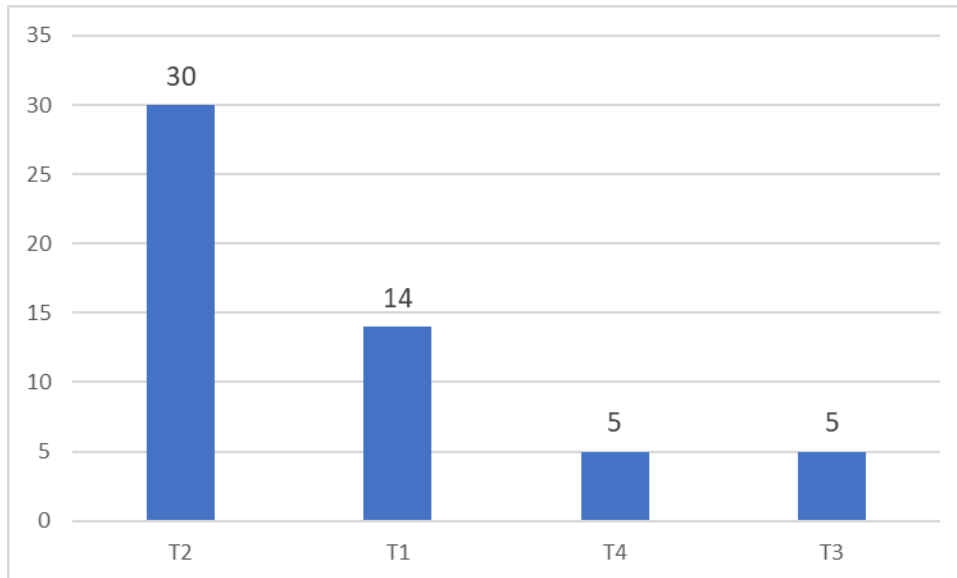
Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage
Douleur lombaire d'origine métastatique	2	3.7%
Mastodynie	2	3.7%
Rétraction cutanée	1	1.8%

## **1.2. Classification TNM**

### **a. Stade T**

A la lumière des bilans cliniques et para clinique, la classification TNM a été établie en se basant sur la classification TNM 7<sup>ème</sup> édition.

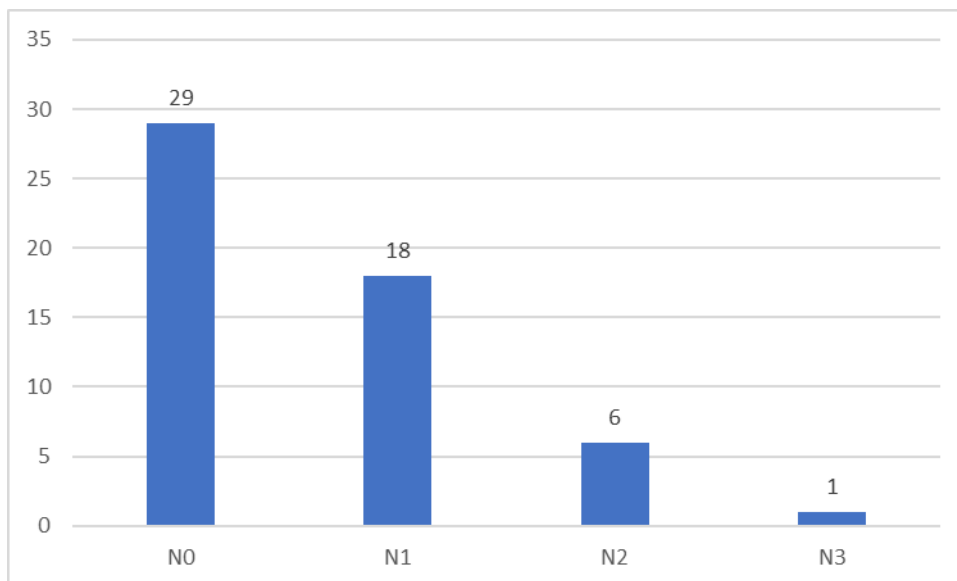
Le stade T2 était le plus fréquent dans 30 patientes, soit 55%. (Figure 6)



**Figure 6 : Répartition des patientes selon stade T**

**b. Stade N**

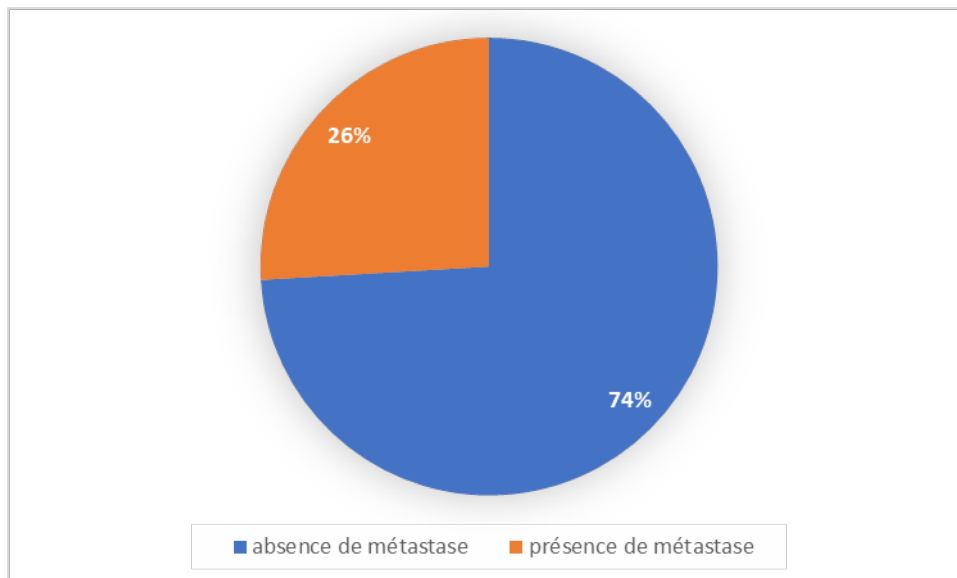
L'examen des aires ganglionnaires a mis en évidence une nette prédominance du stade N0 chez 29 patientes, soit 53% des cas. (Figure 7)



**Figure 7 : Répartition des patientes selon le statut ganglionnaire**

**c. Stade M**

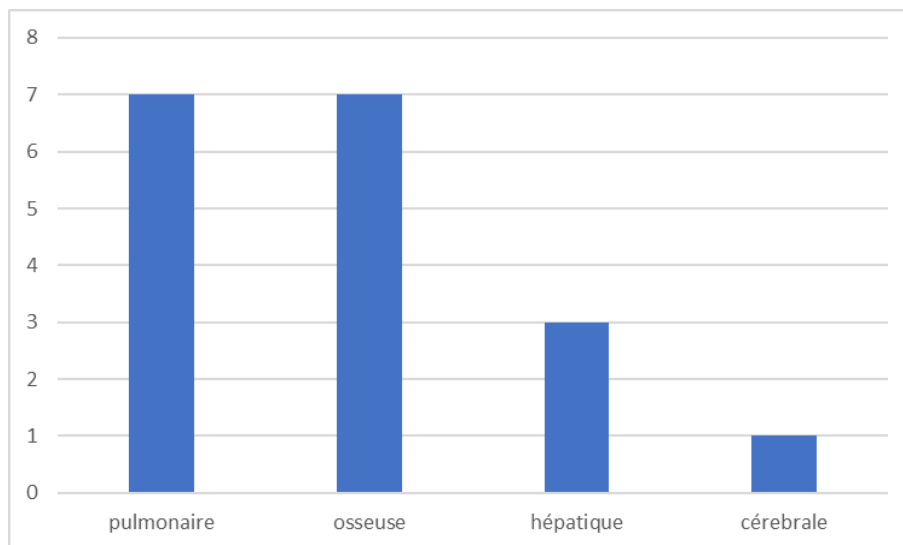
Dans notre série, 14 patientes présentaient des métastases au moment du diagnostic. Ce qui correspond à 26% de notre série. (Figure 8)



**Figure 8 : Répartition des patientes selon le statut métastatique**

On note également une prédominance des localisations pulmonaire et osseuse des métastases chez 7 patientes, suivi du foie chez 3 patientes et cérébrale chez une patiente. (Figure 9)



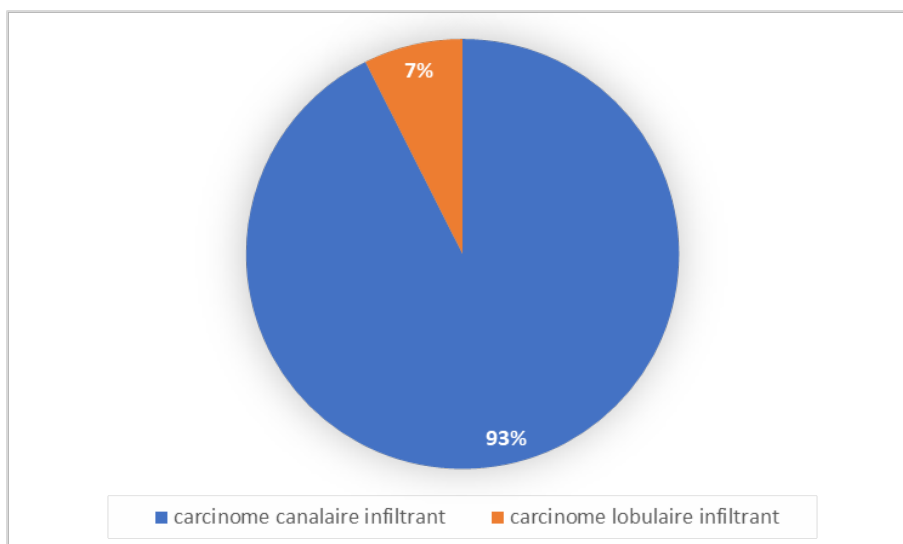


**Figure 9 : Répartition selon le siège des métastases**

## 2. Histologique

### 2.1. Types histologiques

L'étude histopathologique a mis en évidence une prédominance du carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique dans 50 patientes (soit 93%), suivi du carcinome lobulaire infiltrant chez le reste des patientes (soit 7%). (Figure 10)

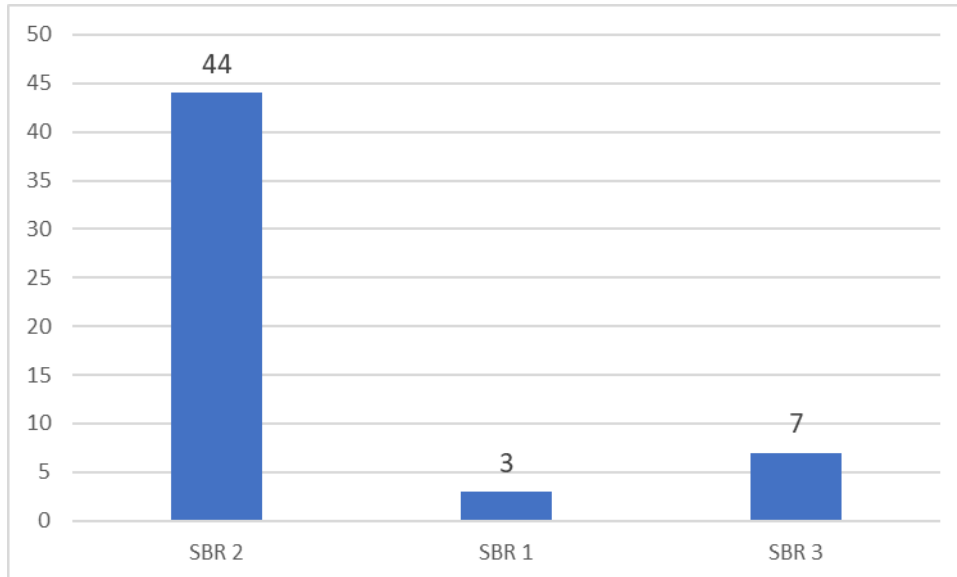


**Figure 10 : Répartition des patientes selon le type histologique de la tumeur**

## **2.2. Grade SBR**

Le grade Histo pronostique de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez toutes nos patientes.

Le grade 2 était le plus fréquent avec un taux de 81%. (Figure 11)

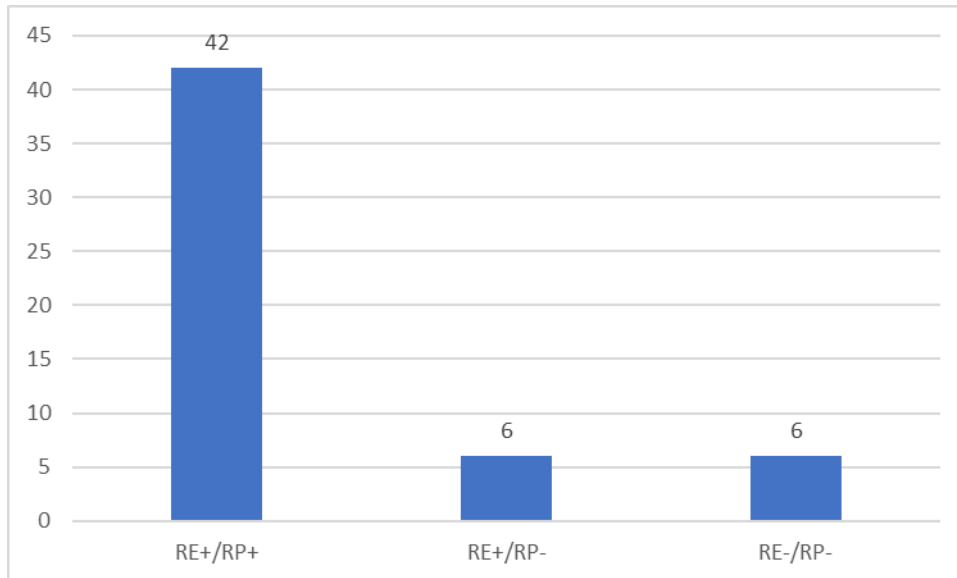


**Figure 11 : Répartition des patientes selon grade SBR**

## **2.3. Récepteurs hormonaux**

La recherche des récepteurs hormonaux a été réalisée chez toutes nos patientes.

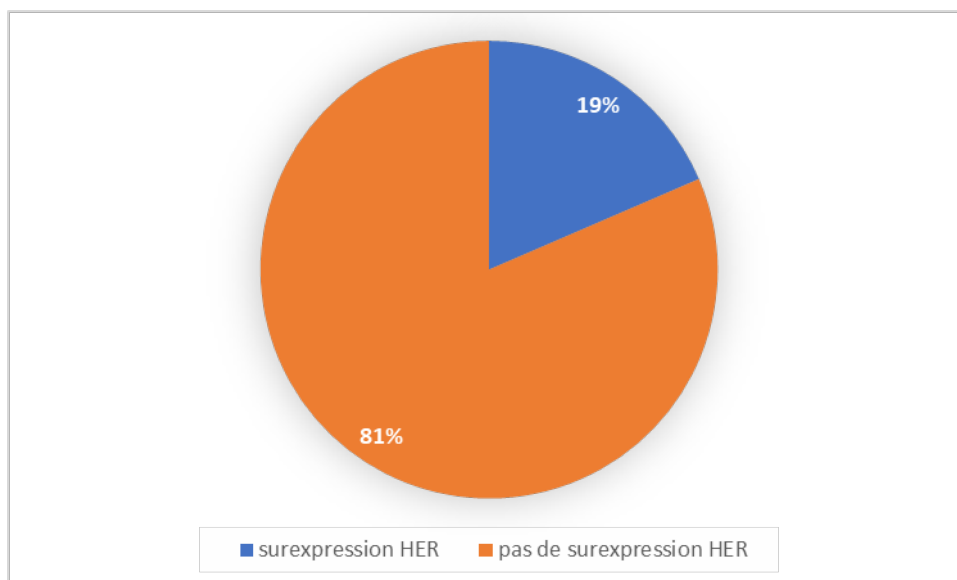
Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 78% des cas, dissociés dans 11% et négatifs dans 11%. (Figure 12)



**Figure 12 : Répartition selon la positivité des récepteurs hormonaux**

#### **2.4. Étude HER-2**

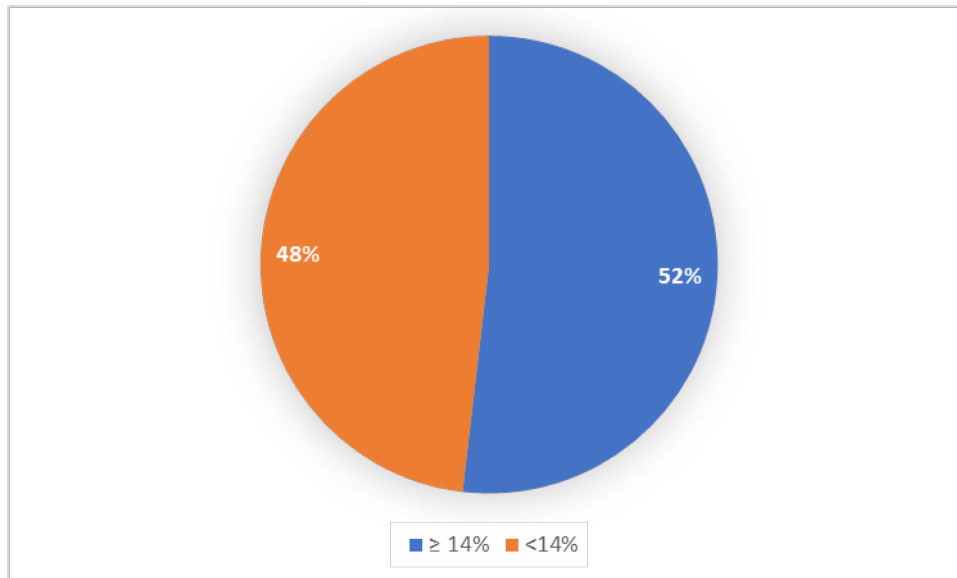
L'hercept test a été effectué chez toutes nos patientes par technique d'immunohistochimie, complétée par la méthode FISH en cas de score HER2 (2+). Ainsi, 19% de la totalité des patientes avaient une surexpression de l'HER2. (Figure 13)



**Figure 13 : Répartition des patientes selon le statut HER**

### **2.5. Indice de prolifération**

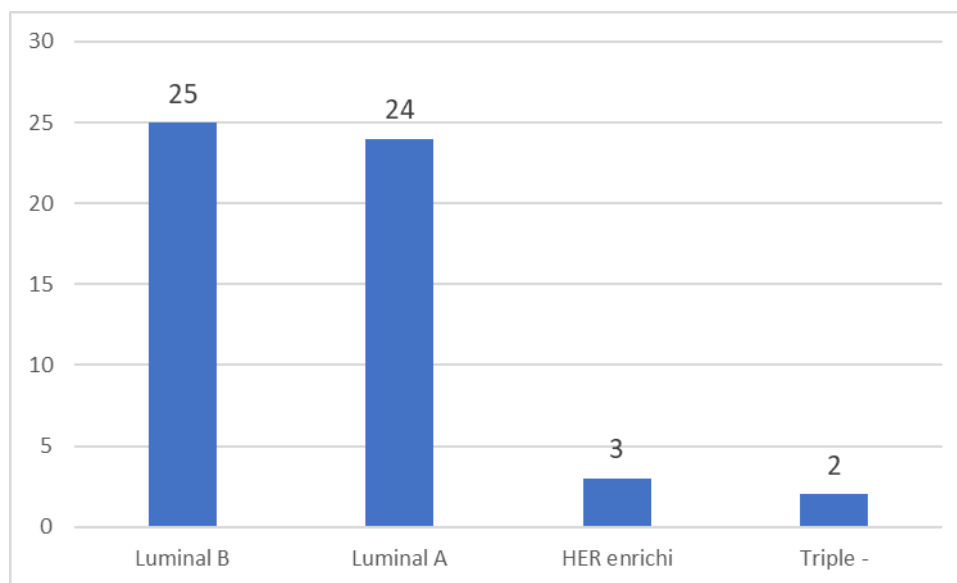
L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez toutes les patientes de notre série. 28 patientes avaient un taux supérieur ou égal à 14% (soit 52%) alors que 26 cas avaient un taux inférieur à 14% (soit 48%). (Figure 14)



**Figure 14 : Répartition des patientes selon l'indice de prolifération**

## 2.6. Classification moléculaire

A partir de la détermination des récepteurs hormonaux, du statut HER et de l'indice de prolifération, on a noté une prédominance du statut luminal B chez 25 patientes (soit 46%). (Figure 15)



**Figure 15 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire**

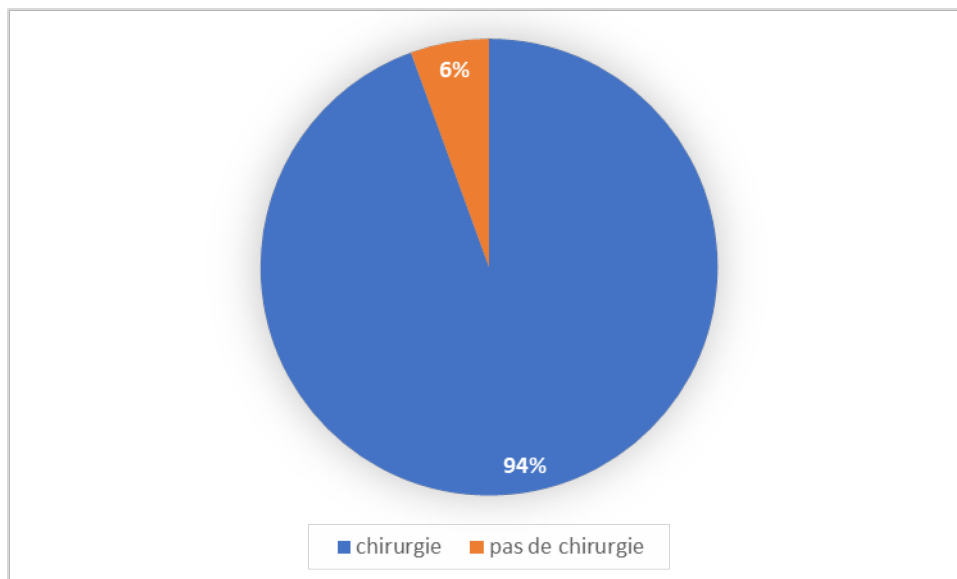
## 3. Protocoles thérapeutiques

### 3.1. Traitement reçus

#### a. La chirurgie

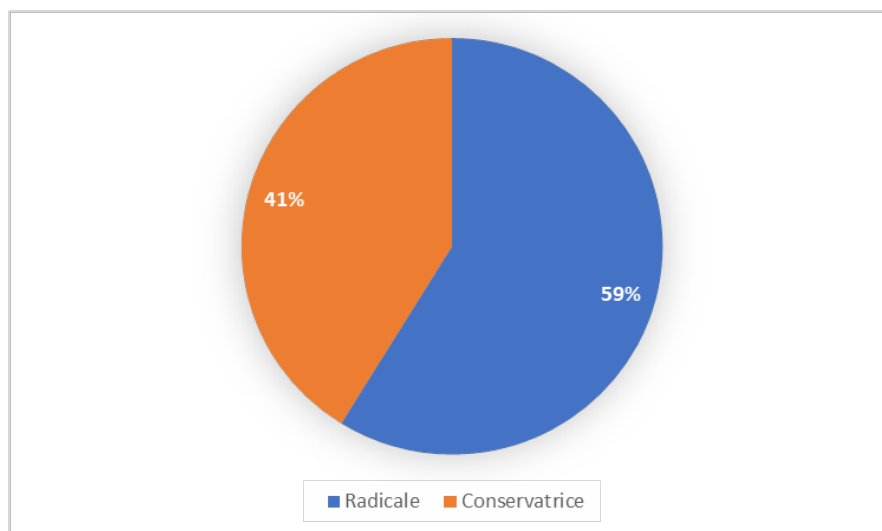
Dans notre série, 48 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical (soit 94%).

Les patientes non opérées étaient en situation métastatique. (Figure 16)



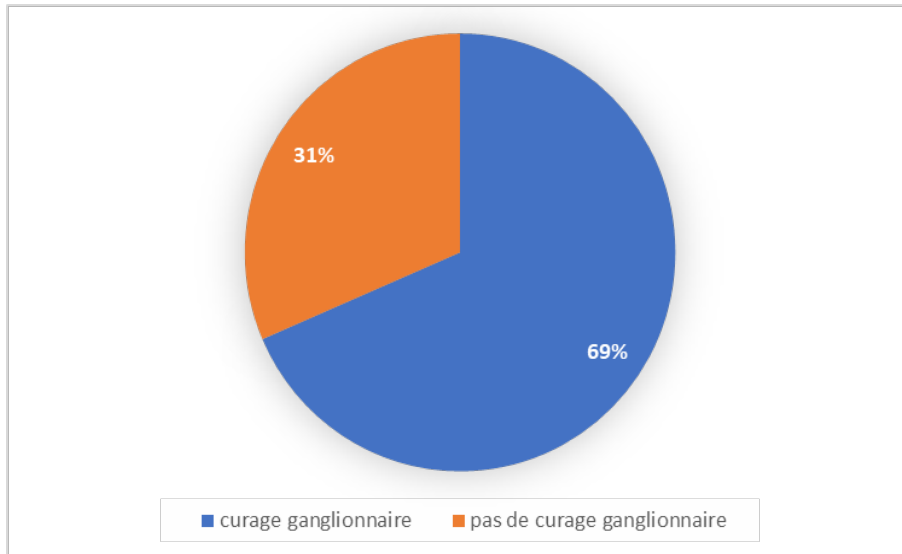
**Figure 16 : Répartition des patientes selon le traitement chirurgical**

La chirurgie mammaire a été réalisée chez 51 patientes, radicale dans 59% des cas et conservatrices dans 41% des cas. (Figure 17)



**Figure 17 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie**

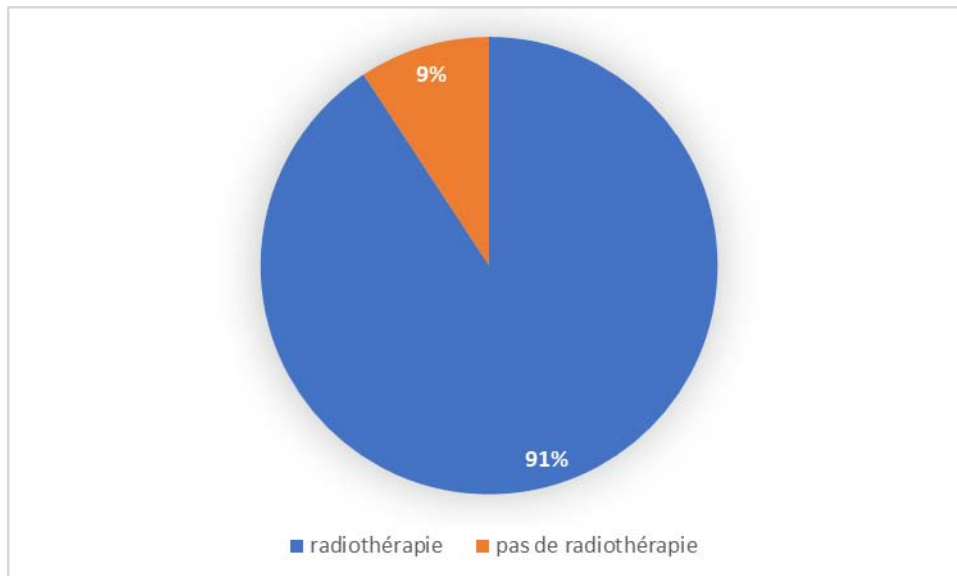
La chirurgie axillaire, consistant en un curage ganglionnaire a été réalisé chez 37 patientes (soit 69% des cas). (Figure 18)



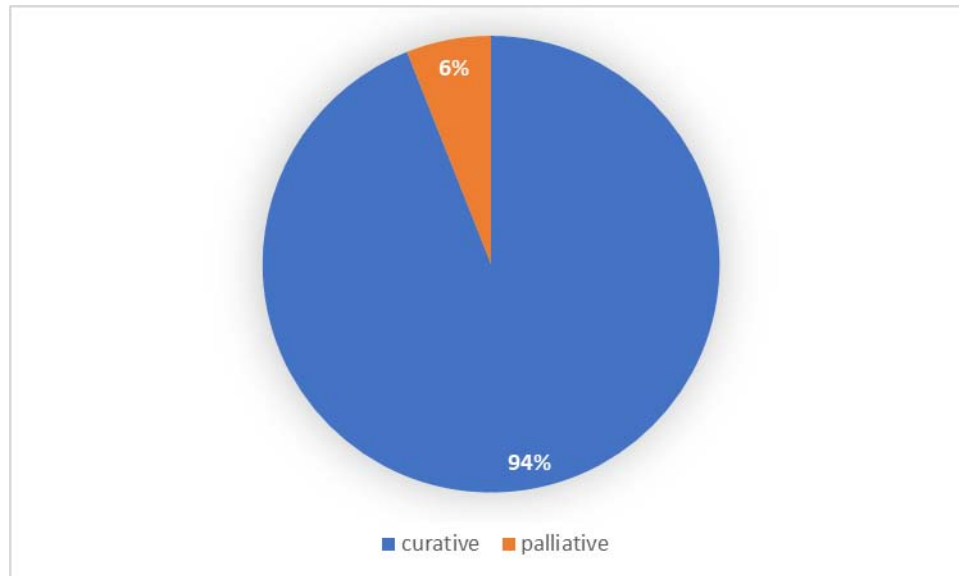
**Figure 18** : Répartition des patientes en fonction de la chirurgie axillaire

**b. La radiothérapie**

Elle a été réalisée chez 47 patientes de notre série (soit 91%), à visée curative chez 44 patientes (soit 94%), et à visée palliative chez 3 patientes (soit 6%). (Figure 19 et 20)



**Figure 19** : Répartition des patientes selon la radiothérapie



**Figure 20 : Répartition des patientes selon l'indication de la radiothérapie**

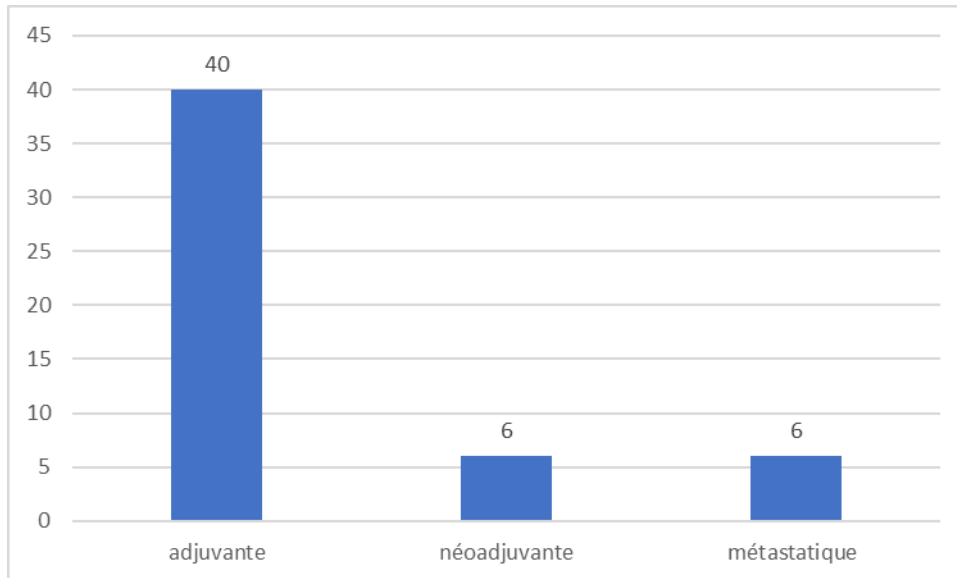
Toutes les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie ont reçu le même schéma normo fractionné de 50 gray sur la paroi ou le sein fractionnés en 25 séances à raison de 2 Gy/séance et 46 Gy sur les aires ganglionnaires à raison de 2Gy/séance sur une durée totale de 5 semaines.

### **c. La chimiothérapie**

Sur l'ensemble des patientes de notre série, seul 2 patientes n'ont pas reçu de chimiothérapie.

40 patientes en situation adjuvante (78%), 6 patientes en situation néoadjuvante (soit 11%) et 6 patientes en situation métastatique (soit 11%). (Figure 21)

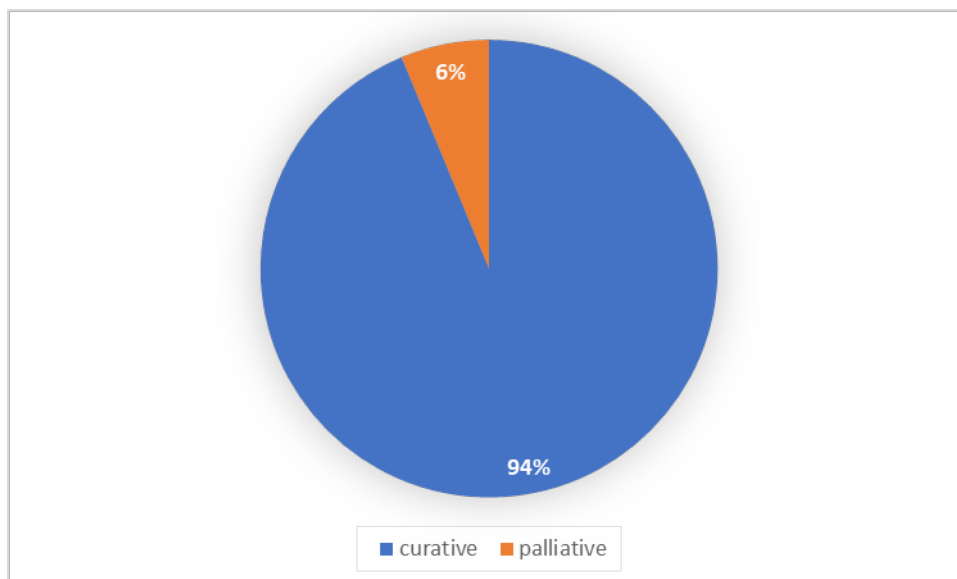




**Figure 21 : Répartition des patientes selon la chimiothérapie**

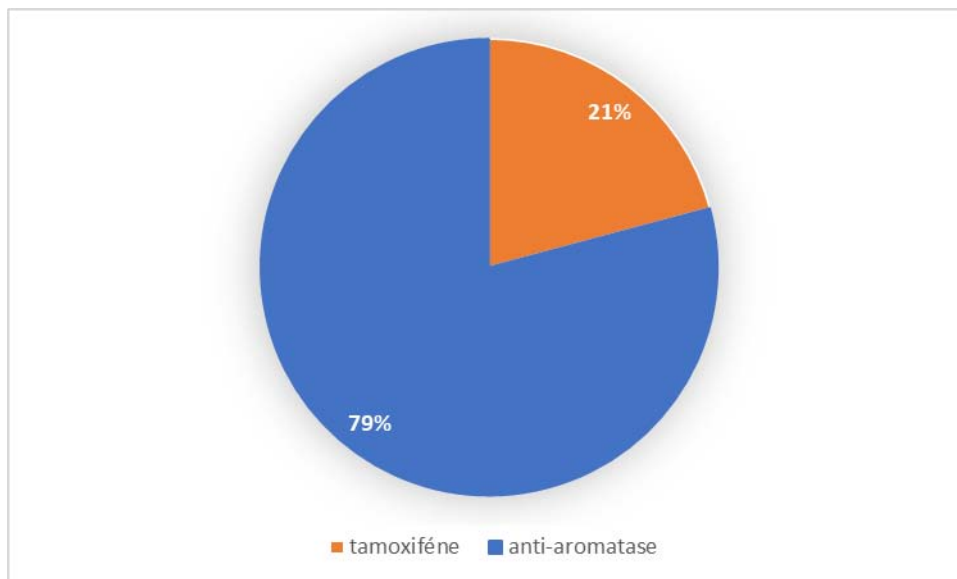
#### **d. L'hormonothérapie**

Une hormonothérapie a été prescrite chez 48 patientes (soit 92%), elle a été utilisée à but curatif chez 45 patientes (soit 94%) et palliatif chez 3 patientes (soit 6%). (Figure 22)



**Figure 22 : Répartition des patientes selon le but de l'hormonothérapie**

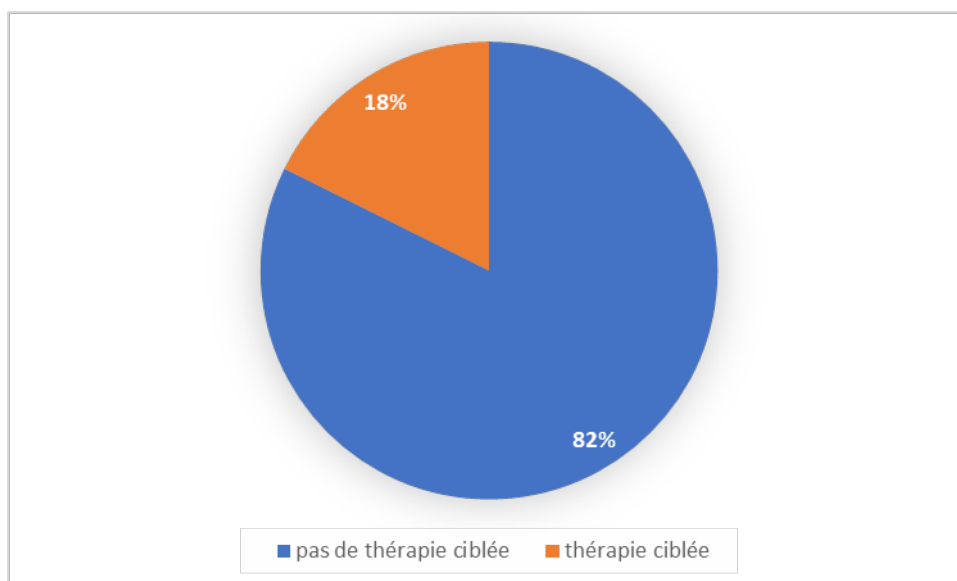
Les molécules d'hormonothérapie utilisées sont réparties comme suit : (Figure 23)



**Figure 23** : Répartition des patientes selon les molécules d'hormonothérapie

**e. Les thérapies ciblées**

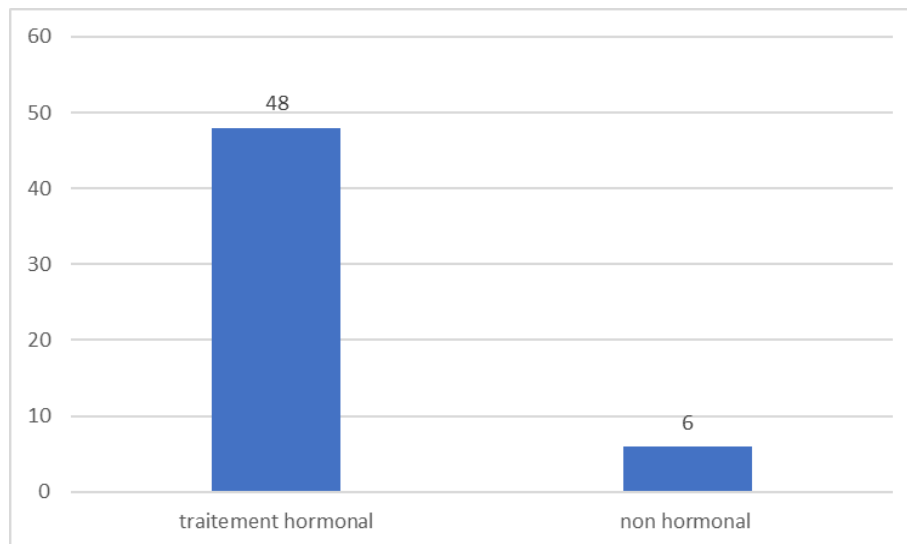
Toutes les patientes ayant une surexpression du HER-2 ont reçu une thérapie ciblée, soit 9 patientes. (Figure 24)



**Figure 24** : Répartition des patientes ayant reçu les thérapies ciblées

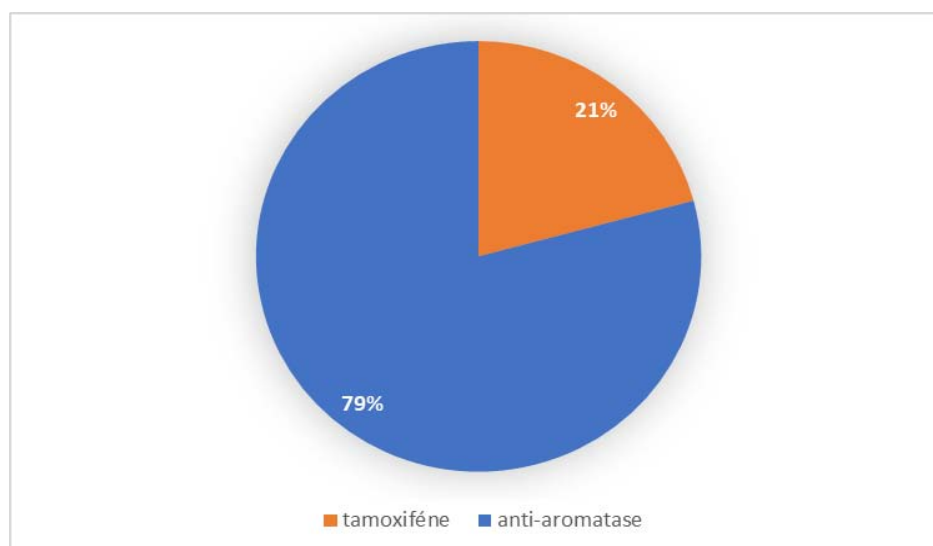
### 3.2. Traitements en cours

Au moment de notre étude, 48 patientes étaient sous hormonothérapie (soit 89%) alors que 6 étaient sous un traitement non-hormonal (soit 11%) soit chimiothérapie chez 3 patientes ou anti-HER2 chez 3 patientes. (Figure 25)



**Figure 25 : Répartition des patientes selon les traitements en cours**

Les molécules d'hormonothérapie actuellement utilisées sont le tamoxifène chez 10 patientes (soit 21%) et les anti-aromatases chez 38 patientes (soit 79%). (Figure 26)



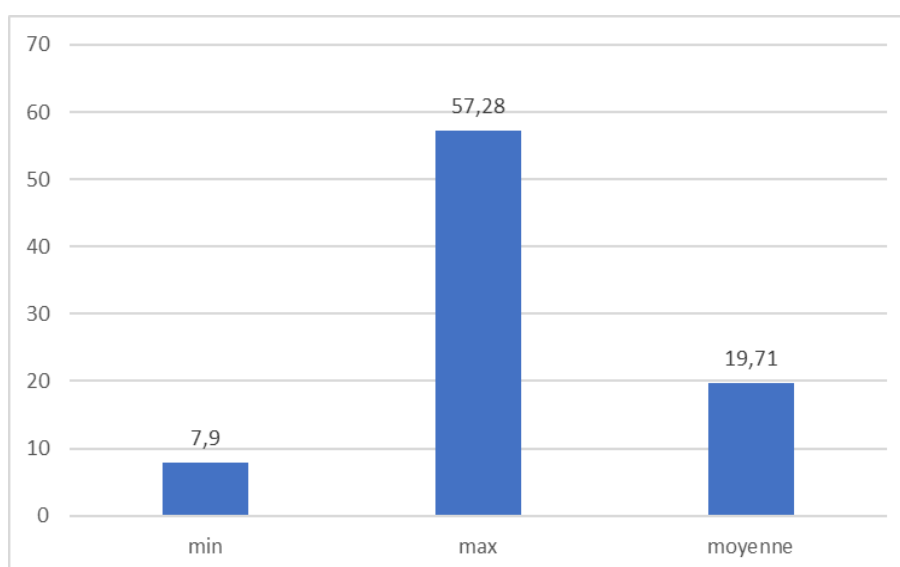
**Figure 26 : Répartition des patientes selon les molécules d'hormonothérapie en cours**

### III. Bilan phosphocalcique :

Un bilan phosphocalcique a été réalisé chez toutes les patientes de notre série, comportant une calcémie, phosphorémie et le dosage de 25-OH-D.

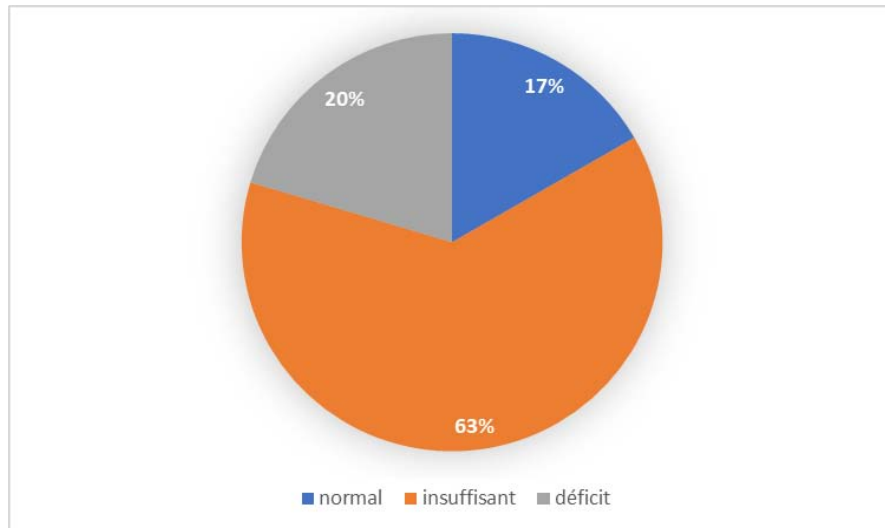
#### 1. 25-OH-D (ng/ml)

Les concentrations sériques de la 25-OH-D variaient entre 7.9 et 57.28 ng/ml avec une concentration moyenne de 19.71 ng/ml. (Figure 27)



**Figure 27 :** Concentrations sériques min max et moyenne de la vit D

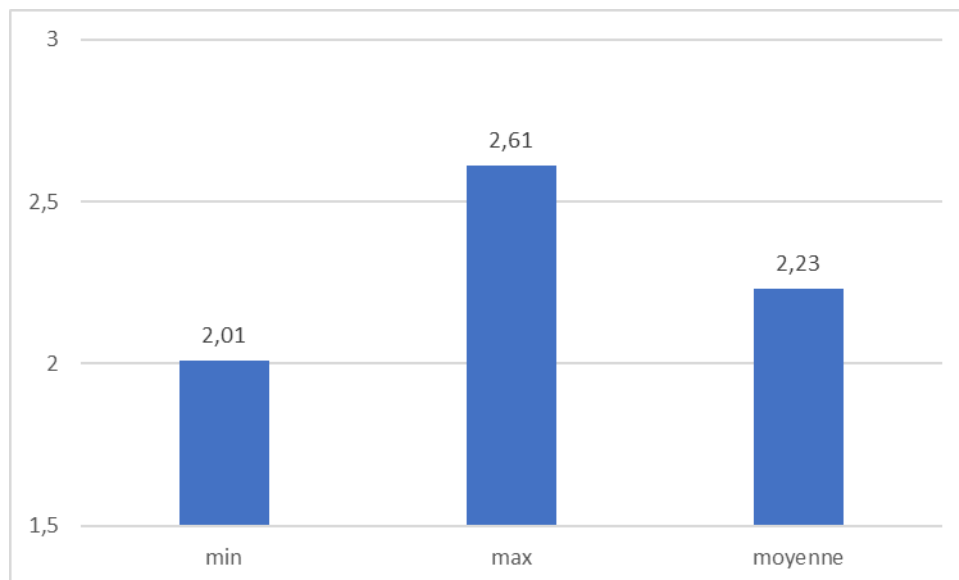
Seul 9 de nos patientes avaient une concentration de la vit D dans les valeurs normales (> 30 ng/ml), 11 des patientes avaient un déficit en vit D (< 10 ng/ml), et 34 des patientes avaient un statut insuffisant en vit D (entre 10 et 30 ng/ml). (Figure 28)



**Figure 28 : Répartition des malades selon le statut en vitamine D**

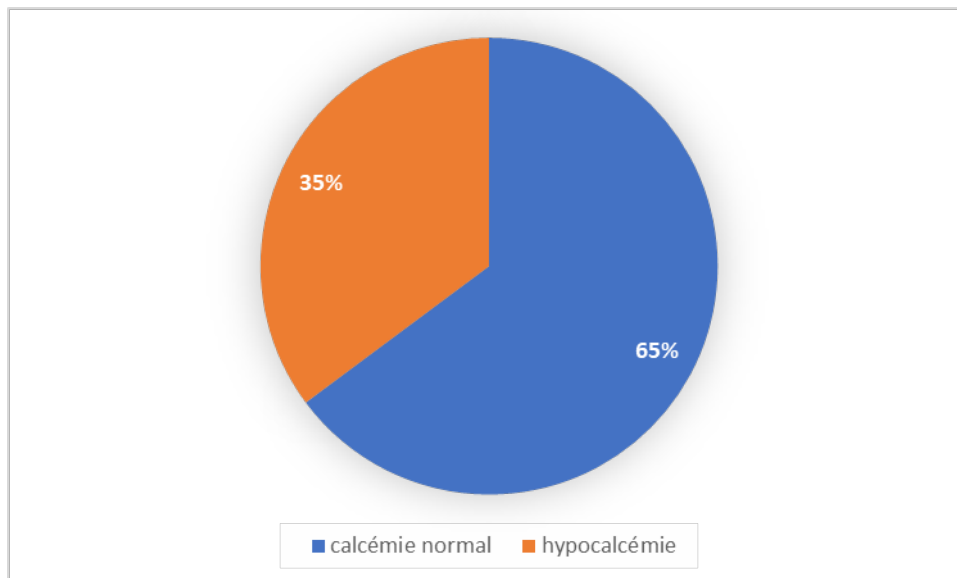
## 2. Calcémie totale (mmol/l)

La calcémie totale variait entre 2.01 et 2.61 mmol/l avec une calcémie totale moyenne de 2.23 mmol /l. (Figure 29)



**Figure 29 : Répartition selon la calcémie totale**

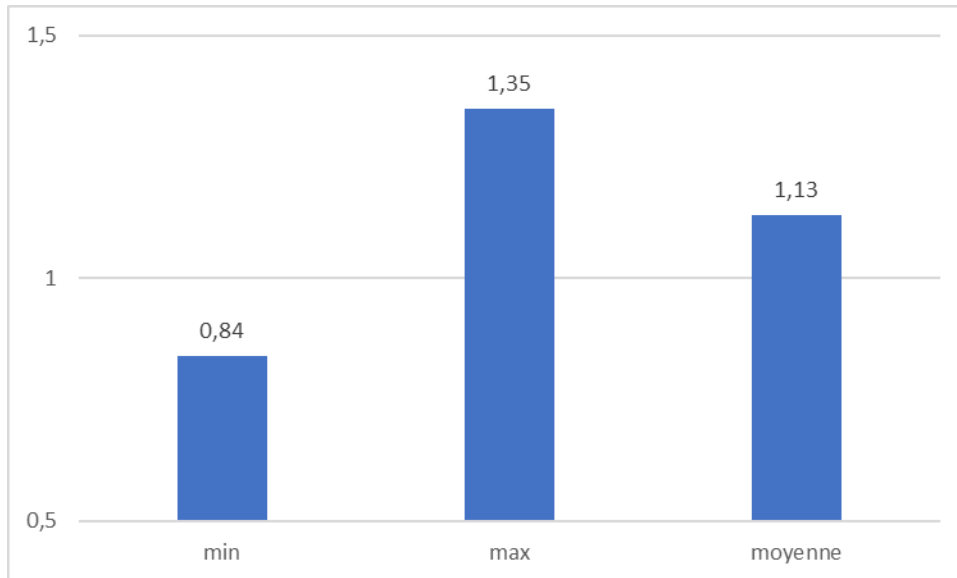
35 patientes avaient une calcémie normale variant entre 2.20mmol/l et 2.60mmol/l (soit 65%), alors que 19 patientes avaient des niveaux de calcémie total en dessous de la normal (soit 35%). (Figure 30)



**Figure 30** : Répartition des patientes selon le calcium sérique

### **3. Phosphorémie (mmol/l)**

Les concentrations sériques du phosphore chez nos patientes variaient entre 0.84 et 1.35 mmol/l avec une concentration moyenne de 1.13 mmol/l. (Figure 31)



**Figure 31 : Répartition des concentrations sériques du phosphore**

Toutes les patientes de notre série avaient des concentrations sériques de phosphore dans les normes.

#### **IV. Corrélation entre le bilan phosphocalcique et les différents paramètres étudiés**

##### **1. Bilan phosphocalcique et caractéristiques cliniques des patientes**

###### **1.1. Age**

Les concentrations sériques moyennes de la vitamine D des patientes âgées de moins de 50 ans et de plus de 50 ans étaient respectivement 27.98 et 17.79 ng/ml, cependant cette différence n'est statistiquement pas significative (valeur P = 0.643).

La calcémie de nos patientes âgées de moins de 50 ans était de 2.19 contre une moyenne de 2.24 chez les patientes âgées de plus de 50 ans sans différence statistiquement significative.

La phosphorémie de nos patientes âgées de moins de 50 ans était de 1.13 contre une moyenne de 1.12 chez les patientes âgées de plus de 50 ans sans différence statistiquement significative.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau II)

**Tableau II : Concentration sérique du bilan phosphocalcique en fonction de l'âge**

		Effectif	Moyenne	Ecart-type	Valeur P
25-OH-D (ng/ml)	< 50 ans	10	27.9800	10.21777	0.643 (NS)
	≥ 50 ans	44	17.7948	9.56650	
Calcémie (mmol/l)	< 50 ans	10	2.1990	.11406	0.845 (NS)
	≥ 50 ans	44	2.2491	.13686	
Phosphorémie (mmol/l)	< 50 ans	9	1.1389	.05510	0.116 (NS)
	≥ 50 ans	44	1.1261	.21207	

### **1.2. Statut hormonal**

Les concentrations sériques moyennes de la vitamine D des patientes ménopausées et non-ménopausées étaient respectivement 17.43 et 28.62 ng/ml, cependant cette différence n'est statistiquement pas significative (valeur P = 0.639)

La calcémie de nos patientes ménopausées était de 2.24 contre une moyenne de 2.20 chez les patientes toujours en activité génitale sans différence statistiquement significative.

La phosphorémie de nos patientes ménopausées était de 1.09 contre une moyenne de 1.11 chez les patientes toujours en activité génitale sans différence statistiquement significative.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau III)



**Tableau III : Bilan phosphocalcique en fonction du statut hormonal**

		Effectif	Moyenne	Ecart-type	Valeur P
25-OH-D (ng/ml)	menopause en activité génitale	44	17.4393	9.34477	0.639 (NS)
		11	28.6255	9.87083	
Calcémie (mmol/l)	menopause en activité génitale	44	2.2477	0.13812	0.798 (NS)
		11	2.2082	0.11241	
Phosphorémie (mmol/l)	menopause en activité génitale	44	1.0981	0.12572	0.128 (NS)
		11	1.1155	0.08501	

### 1.3. Indice de masse corporel

Les concentrations sériques moyennes de la vitamine D des patientes avec un IMC < 25 et IMC ≥ 25 étaient respectivement 20.03 et 19.34 ng/ml, cependant cette différence n'est statistiquement pas significative (valeur P = 0.639)

La calcémie de nos patientes avec un IMC < 25 était de 2.24 contre une moyenne de 2.23 chez les patientes IMC ≥ 25 sans différence statistiquement significative.

La phosphorémie de nos patientes avec un IMC < 25 était de 1.10 contre une moyenne de 1.10 chez les patientes dont IMC ≥ 25 sans différence statistiquement significative.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau IV)

**Tableau IV : Bilan phosphocalcique et indice de masse corporel**

		Effectif	Moyenne	Ecart-type	Valeur P
25-OH-D (ng/ml)	IMC < 25	29	20.0397	8.83818	0.126 (NS)
	IMC ≥ 25	25	19.3448	12.55792	
Calcémie (mmol/l)	IMC < 25	29	2.2462	0.11897	0.247 (NS)
	IMC ≥ 25	25	2.2320	0.15031	
Phosphorémie (mmol/l)	IMC < 25	29	1.1024	0.11933	0.966 (NS)
	IMC ≥ 25	25	1.1008	0.11902	

## 2. Bilan phosphocalcique et caractéristiques de la tumeur

### 2.1. Taille tumorale

Les concentrations sériques moyennes de la vitamine D des tumeurs T1/T2 et T3/T4 étaient respectivement 20.22 et 17.48 ng/ml, cependant cette différence n'est statistiquement pas significative (valeur P = 0.371)

La calcémie moyenne des tumeurs T1/T2 était de 2.24 contre une moyenne de 2.23 chez les patientes avec des tumeurs T3/T4 sans différence statistiquement significative.

La phosphorémie de nos patientes avec des tumeurs T1/T2 était de 1.11 contre une moyenne de 1.06 chez les patientes dont la tumeur était classée T3/T4 sans différence statistiquement significative.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau V)

**Tableau V : Bilan phosphocalcique en fonction de la taille tumorale**

		Effectif	Moyenne	Ecart-type	Valeur P
25-OH-D (ng/ml)	T1/T2	44	20.2252	10.84797	0.371 (NS)
	T3/T4	10	17.4860	8.27784	
Calcémie (mmol/l)	T1/T2	44	2.2405	0.13767	0.497 (NS)
	T3/T4	10	2.2360	0.11834	
Phosphorémie (mmol/l)	T1/T2	44	1.1100	0.11869	0.936 (NS)
	T3/T4	10	1.0650	0.11375	

### 2.2. Statut ganglionnaire

Les concentrations sériques moyennes de la vitamine D des patientes ayant des tumeurs sans atteinte ganglionnaire N0 et avec atteinte ganglionnaire N+ étaient respectivement 21.39 et 17.77 ng/ml, cependant cette différence n'est statistiquement pas significative (valeur P = 0.320) Il existe une différence statistiquement significative entre la calcémie moyenne des patientes ayant une tumeur N0 (soit 2.22mmol/l) et N+ (soit 2.25mmol/l) avec une valeur P =0.043.

La phosphorémie de nos patientes avec des tumeurs N0 était de 1.10 mmol/l contre une moyenne de 1.10 chez les patientes avec atteinte ganglionnaire sans différence statistiquement significative.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau VI)

**Tableau VI : Bilan phosphocalcique et statut ganglionnaire**

		Effectif	Moyenne	Ecart-type	Valeur P
25-OH-D (ng/ml)	N0	29	21.3917	11.57319	0.320
	N+	25	17.7764	8.68968	(NS)
Calcémie (mmol/l)	N0	29	2.2269	0.09769	
	N+	25	2.2544	0.16631	<b>0.043</b>
Phosphorémie (mmol/l)	N0	29	1.1017	0.10833	0.454
	N+	25	1.1016	0.13072	(NS)

### 2.3. Métastase

Les concentrations plasmatiques moyenne de la vitamine D chez les patientes non métastatiques et métastatiques étaient respectivement 20.51 et 17.43 ng/ml, cependant cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.205

Les concentrations plasmatiques moyenne du calcium total chez les patientes non métastatique et métastatique étaient respectivement 2.22 et 2.27 mmol/l, cependant cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.546

Les concentrations plasmatiques moyenne du phosphore chez les patientes non métastatique et métastatique étaient respectivement 1.09 et 1.11 ng/ml, cependant cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.294.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau VII)

**Tableau VII : Bilan phosphocalcique et statut métastatique**

		Effectif	Moyenne	Ecart-type	Valeur P
25-OH-D (ng/ml)	M0	40	20.5157	11.18388	0.205
	M+	14	17.4386	7.65471	(NS)
Calcémie (mmol/l)	M0	40	2.2258	0.1232	0.546
	M+	14	2.2793	0.15677	(NS)
Phosphorémie (mmol/l)	M0	40	1.096	0.11238	0.294
	M+	14	1.1179	0.13622	(NS)

### 3. Bilan phosphocalcique et traitement en cours

#### 3.1. Bilan phosphocalcique et hormonothérapie

La concentration plasmatique moyenne de la vitamine D chez les patientes sous hormonothérapie était 19.98ng/ml alors que celle des patientes sous un traitement autre que l'hormonothérapie (chimiothérapie ou thérapie ciblée) était 17.58 ng/ml.

Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.297

La concentration plasmatique moyenne du calcium chez les patientes sous hormonothérapie était 2.22mmol/l alors que celle des patientes sous un traitement autre que l'hormonothérapie (chimiothérapie ou thérapie ciblée) était 2.34 mmol/l.

Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.722

La concentration plasmatique moyenne du phosphore chez les patientes sous hormonothérapie était 1.10mmol/l alors que celle des patientes sous un traitement autre que l'hormonothérapie (chimiothérapie ou thérapie ciblée) était 1.09 mmol/l.

Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.702.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau VIII)

**Tableau VIII : Bilan phosphocalcique et hormonothérapie**

		Effectif	Moyenne	Ecart-type	Valeur P
25-OH-D (ng/ml)	Hormonothérapie	48	19.9852	10.78609	0.297 (NS)
	Pas hormonothérapie	6	17.58	6.91659	
Calcémie (mmol/l)	Hormonothérapie	48	2.2271	0.12868	0.722 (NS)
	Pas hormonothérapie	6	2.34	0.13784	
Phosphorémie (mmol/l)	Hormonothérapie	48	1.1029	0.11891	0.702 (NS)
	Pas hormonothérapie	6	1.0917	0.12123	

### 3.2. Bilan phosphocalcique et chimiothérapie

La concentration plasmatique moyenne de la vitamine D chez les patientes sous chimiothérapie était 19.07 ng/ml alors que celle des patientes qui n'étaient pas sous chimiothérapie était 19.75 ng/ml.

Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.598

La concentration plasmatique moyenne du calcium chez les patientes sous chimiothérapie était 2.42 mmol/l alors que celle des patientes qui n'étaient pas sous chimiothérapie était 2.22 mmol/l.

Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.557

La concentration plasmatique moyenne du phosphore chez les patientes sous chimiothérapie était 1.13 mmol/l alors que celle des patientes qui n'étaient pas sous chimiothérapie était 1.10 mmol/l.

Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur P=0.113.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau IX)

**Tableau IX : Bilan phosphocalcique et hormonothérapie**

		Effectif	Moyenne	Ecart-type	Valeur P
25-OH-D (ng/ml)	chimiothérapie	3	19.07	9.10915	0.598
	Pas de chimiothérapie	51	19.7561	10.55531	(NS)
Calcémie (mmol/l)	chimiothérapie	3	2.4233	0.16197	0.557
	Pas de chimiothérapie	51	2.2288	0.12502	(NS)
Phosphorémie (mmol/l)	chimiothérapie	3	1.13	0.02646	0.113
	Pas de chimiothérapie	51	1.1	0.12123	(NS)



*DISCUSSION*



# Revue de littérature

## I. Métabolisme phospho-calcique et osseux

### 1. Physiologie

#### 1.1. Le calcium

##### **a. Distribution et fonctions dans l'organisme**

###### *a.1. Le calcium osseux (7)*

Le calcium osseux représente 99,9% du calcium total du corps humain adulte.

Il est déposé autour de la trame osseuse protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite de calcium  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  qui confère à l'os ses propriétés de résistance mécanique.

Cette masse cristalline représente ainsi une abondante réserve, lentement mobilisable.

L'Ostéodensitométrie constitue la méthode pouvant explorer la masse calcique osseuse mais ne renseigne ni sur sa distribution ni sur la qualité de sa cristallisation.

###### *a.2. Le calcium extra-cellulaire (8)*

Le calcium extra-cellulaire ne constitue que 0,1% du calcium total de l'organisme, il est réparti en 3 phases dont une seule est physiologiquement active (9) :

- ✓ Calcium ionisé (45%) physiologiquement active.
- ✓ Calcium lié aux protéines (45%) majoritairement à l'albumine.
- ✓ Calcium lié à des anions (10%) tels que le phosphates.

Le calcium ionisé contribue à plusieurs fonctions physiologiques (10) : (Figure 32)

- ✓ Excitabilité neuromusculaire (lisse et strié).
- ✓ La coagulation.
- ✓ Conduction.
- ✓ Division et différenciation cellulaire.

Le maintien à l'état stable du calcium ionisé correspond à la fonction de l'homéostasie rapide du calcium, cruciale pour la survie.

Toute dysrégulation même minime peut avoir des conséquences mortelles principalement sur l'excitabilité myocardique.

### *a.3. Le calcium intra-cellulaire(9)*

Le calcium intracellulaire représente une très petite fraction du calcium total, mais son importance en tant que second messenger est important.

Le fort gradient de concentration entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule favorise l'entrée de calcium dans la cellule.

Cependant, il est cliniquement difficile d'accéder au calcium intracellulaire, et il n'y a pas de relation proportionnelle entre le taux de calcium dans le sang et le taux de calcium intracellulaire.

La répartition du calcium est résumée dans le tableau suivant : (Tableau X)

**Tableau X : Répartition du calcium dans le corps humain**

<b><u>Calcium total</u></b>	99,9% dans l'os
	0,1% extracellulaire
	Intracellulaire
<b><u>Calcium extra-cellulaire</u></b>	Lié aux protéines (albumine ++)
	Lié aux anions
	Libre ionisée



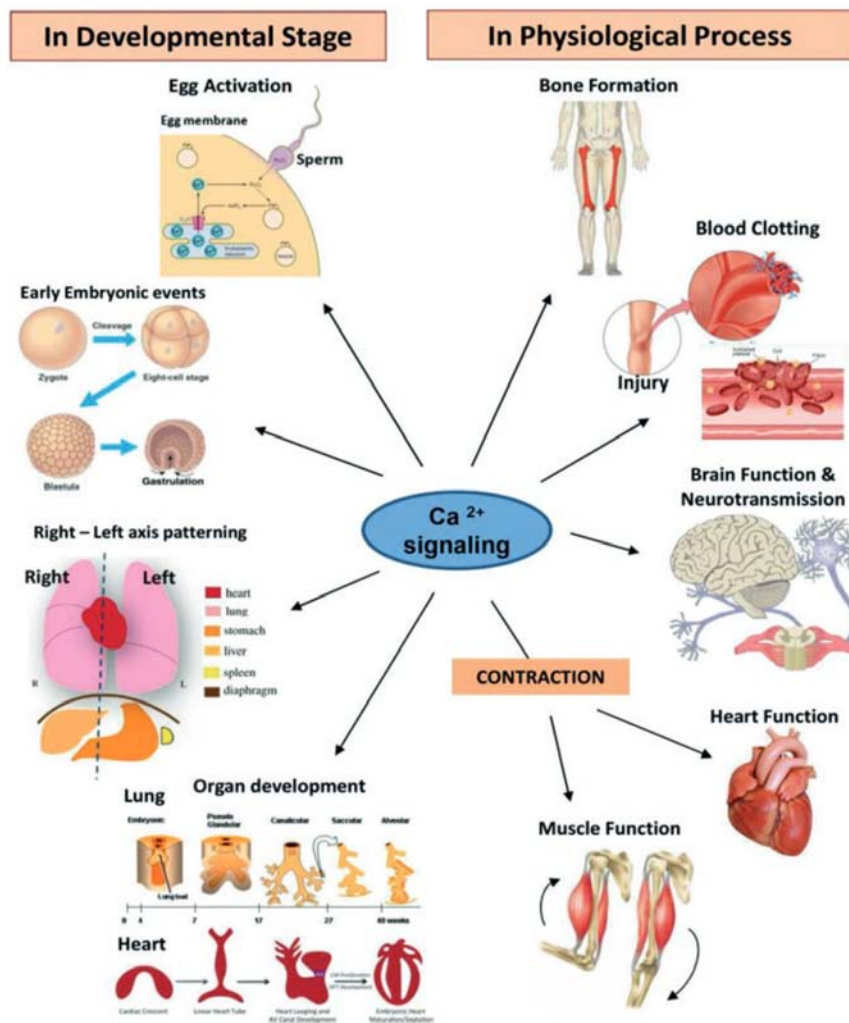


Figure 32: Les différentes fonctions du calcium (11)

### b. Homéostasie calcique

Le terme homéostasie calcique désigne le maintien des concentrations plasmatiques de calcium dans un niveau stable.

Elle est principalement déterminée par :

#### *b.1. Apports alimentaires*

L'apport alimentaire de calcium varie largement en fonction des habitudes alimentaires et des régions du monde. Les produits laitiers sont la source principale de calcium, mais certaines

eaux (embouteillées ou de réseau) peuvent apporter une fraction notable de la ration quotidienne de calcium. (Figure 33)

---

<i>Aliments riches en calcium</i>	
Produits laitiers	Lait : 100–120 mg/100 mL Yaourt : 150 mg/yaourt ou/100 g fromage blanc Fromage pâte dure : 1000 mg/100 g Fromage pâte molle : 400 mg/100 g
Fruits secs, légumes <sup>a</sup>	Noisettes, amandes, figues sèches : 200 mg/100 g Cresson, choux, persil : 150–180 mg/100 g Haricots secs : 100 mg/100 g
Eaux, boissons	Taliens : 600 mg/L Vittel Hépar : 590 mg/L Contrexéville : 510 mg/L Perrier : 140 mg/L Cidre : 120 mg/L Eau du robinet <sup>b</sup> : 40–120 mg/L
<i>Aliments pauvres en calcium</i>	
Protéines animales	Viande < 40 mg/100 g Poisson < 60 mg/100 g
Végétaux	Blé, riz, pomme de terre épluchée < 40 mg/100 g Laitue, carottes, tomates, avocats < 40 mg/100 g Bananes, raisin, agrumes < 50 mg/100 g
Eaux	Volvic, Mont Roucoux : 10 mg/L

---

**figure 33 : Principaux aliments riches en calcium (7)**

***b.2. Absorption digestive (12) :***

L'absorption digestive du calcium est un phénomène complexe et pas très bien élucidé.

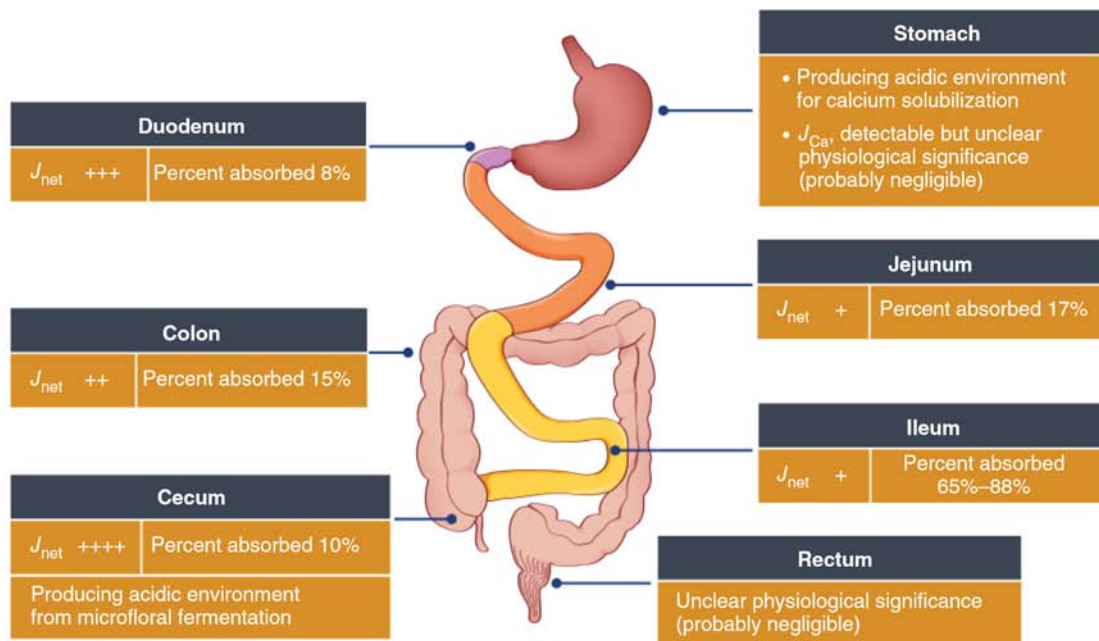
La plupart des ouvrages de référence indiquent une absorption moyenne de 20 % de l'apport alimentaire de calcium, valeur théorique qui ne reflète ni la réalité pratique ni la complexité du phénomène d'absorption intestinale du calcium.

En fait l'absorption du calcium est fortement variable (de 10 à 50 % de l'apport).

Elle dépend de la solubilité du calcium, du temps de séjour et de la présence de plusieurs récepteurs modulant le transport de calcium à partir de la lumière digestive vers le milieu intérieur (13).

Ces différents facteurs expliquent la grande hétérogénéité d'absorption du calcium le long du tube digestif (14) : (Figure 34)

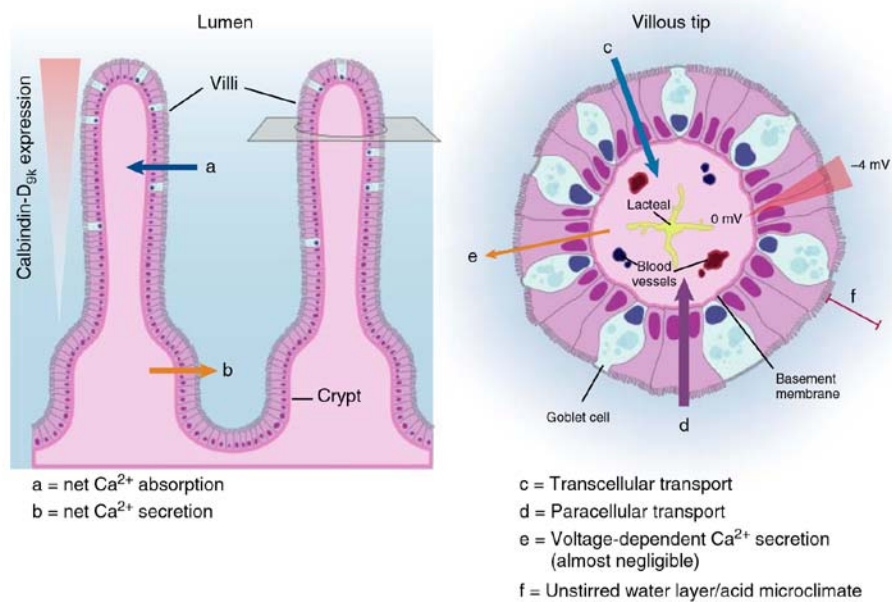
- L'estomac : son acidité joue un rôle important dans la solubilisation du calcium(15).
- Duodénum : 8% du calcium absorbé.
- Jéjunum : 17% du calcium absorbé.
- Iléon : 65%–88% du calcium absorbé.
- Colon : on estime qu'une partie est également absorbé au niveau du colon droit.



**Figure 34 : Rôle du tube digestif dans l'absorption du calcium(12)**

L'absorption siège principalement au niveau de l'intestin selon deux mécanismes intriqués : (Figure 35)

- Une absorption paracellulaire passive tout au long du grêle, peu efficace mais non saturable.
- Une absorption transcellulaire active essentiellement duodénale mais aussi jéjunale, qui est particulièrement efficace mais saturable.



**Figure 35 : Mécanismes cellulaires d'absorption du calcium (12)**

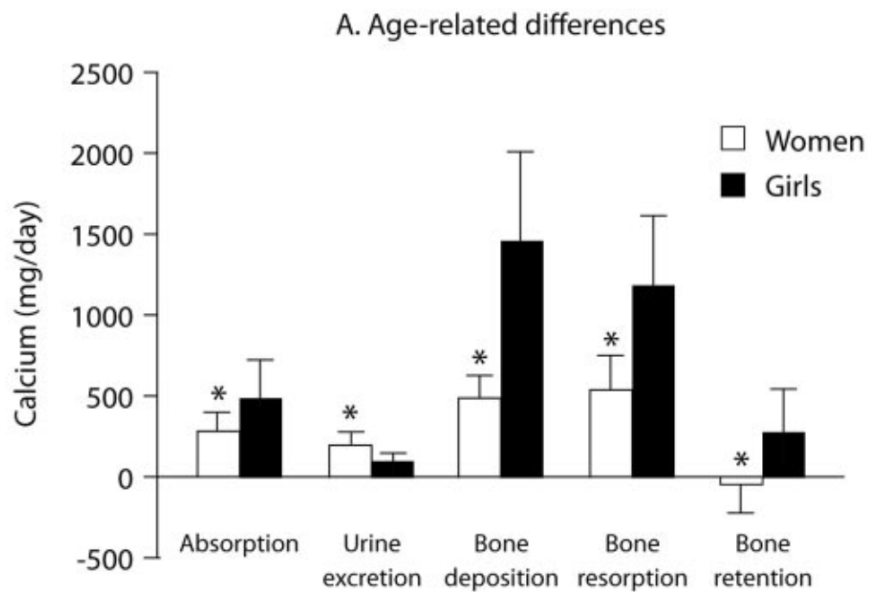
### *b.3. Le remodelage osseux*

Le remodelage osseux est un processus permanent et important dans l'homéostasie calcique.

L'os est en perpétuel remaniement avec une résorption osseuse quotidienne de 500mg de calcium par solubilisation d'hydroxyapatite de calcium en parallèle avec une formation osseuse par la même quantité de calcium déjà décrite (7).

La rupture de cet équilibre survient physiologiquement aux âges extrêmes notamment chez la femme âgée dont plusieurs mécanismes interviennent. (Figure 36)

Un bilan calcique négatif (càd quand les sorties excèdent les apports) résulte d'une déminéralisation osseuse progressive.



**Figure 36:** Facteurs responsables d'un bilan calcique négatif chez la femme âgée (16)

#### *b.4. Excrétion et réabsorption rénale (17)*

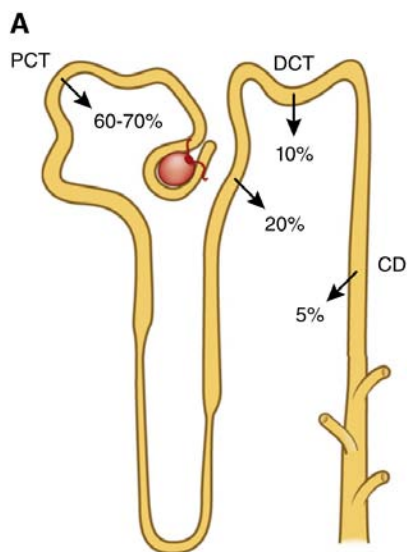
Lors de la filtration glomérulaire, seul le calcium ionisé ou complexé est filtré (soit 55 à 60 % de la calcémie totale).

Pour une filtration glomérulaire normale de 170 litres par jour, la quantité de calcium filtrée quotidiennement représente environ 10g/j.

La totalité du calcium ionisé extracellulaire est donc filtrée plusieurs fois par jour.

La réabsorption tubulaire rénale représente plus de 98 % du calcium filtré et est finement régulée. (Figure 37)

- 60 à 70 % est réabsorbé au niveau du tube contourné proximal par voie passive paracellulaire.
- 20% au niveau de l'anse de Henlé également par voie paracellulaire.
- 10% au niveau du tube contourné distal par voie transcellulaire active sous la dépendance de la parathormone.
- 5% au niveau du tube collecteur.



**Figure 37** : Réabsorption tubulaire du calcium (17)

## 1.2. Le phosphore

### a. Distribution et fonctions dans l'organisme

Le phosphore est un élément important mais peu abondant de notre organisme dont il représente 1 % de la masse corporelle, soit environ 700 g.

Le phosphore est lié à 4 atomes d'oxygène constituant alors le phosphate.

Il existe en fait sous 2 formes :

➤ **Le phosphate organique** : élément clé dans plusieurs fonctions cellulaires notamment le transfert d'énergie via l'adénosine triphosphates (ATP), maintien de l'information génétique grâce aux nucléotides ADN et ARN, la signalisation intracellulaire via l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et également l'intégrité structurelle des membranes via les glycérophospholipides (18).

➤ **Le phosphate inorganique** :

Sa répartition est inhomogène avec 85,5 % dans les os et les dents, 14 % dans les tissus mous, 0,4 % dans les hématies et seulement 0,1 % dans le secteur extracellulaire (7). (Figure 38)

***a.1. Les phosphates osseux***

Les phosphates osseux sont des composants essentiels des cristaux d'hydroxyapatite.

Il existe également une forme de phosphore osseux dite minérale qui ne rentre pas dans les cristaux d'hydroxyapatite.

Ce qui fait, une balance négative en phosphore peut également contribuer à une déminéralisation osseuse.

***a.2. Les phosphates du tissu mou***

Il est essentiellement cellulaire mais on le retrouve aussi, complexé au calcium, au niveau des matrices extracellulaires où ses dépôts s'accroissent avec l'âge.

Le phosphore est présent dans les membranes cellulaires et dans le cytosol où il forme les liaisons pyrophosphates de haute énergie de l'ATP et contribue à la signalisation par phénomène de phosphorylation des protéines.

Au sein du noyau, les phosphates participent à la structuration et à la stabilisation des acides nucléiques.

***a.3. Les phosphates extra-cellulaires plasmatiques***

Les phosphates extracellulaires sont présents sous forme organique, au sein des phospholipides circulants, et sous forme inorganique, la seule dosée en routine.

La concentration sérique des phosphates varie de 0,80 à 1,40 mmol/L (soit 25 à 43 mg/L, exprimé sous forme pondérale de phosphore).

Les phosphates se comportent comme un système tampon présent sous deux formes à pH physiologique : 20 % sous forme acide, monovalente ( $H_2PO_4^-$ ) et 80 % sous forme bivalente ( $HPO_4^{2-}$ ), accepteuse de protons si le pH diminue.

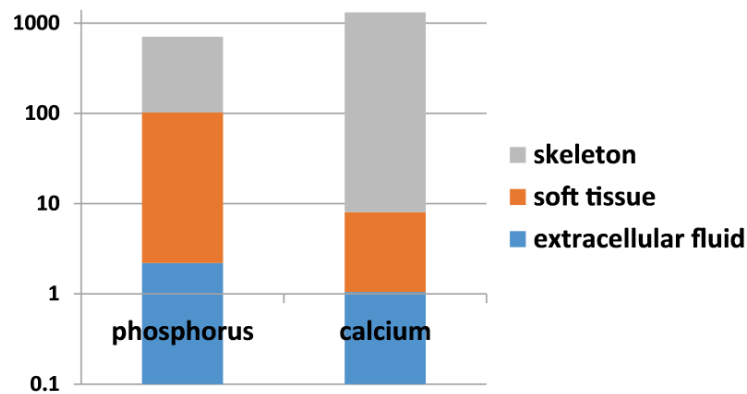


Figure 38 : Répartition du phosphore et du calcium dans le corps humain (18)

## b. Homéostasie

### b.1. Apports alimentaires

Contrairement au calcium, le phosphate est présent en concentration élevée dans plusieurs aliments principalement les produits laitiers, les viandes et les légumes. (Figure 39)

La consommation moyenne en phosphore est très difficile à estimer du fait de la grande différence nutritionnelle inter-individuelle.

Aliments riches en phosphore	
Produits laitiers	Lait : 90 mg/100 mL Yaourt : 120–160 mg/100 g Fromage (gruyère) : 500 mg/100 g
Végétaux et dérivés	Poudre cacao : 40 mg/6 g Pomme de terre : 120 mg/100 g Pâtes : 80 mg/100 g Pain blanc : 100 mg/100 g
Protéines animales	Viandes (muscle) : 250 mg/100 g Foie : 400 mg/100 g Poisson : 150–250 mg/100 g Œuf : 100 mg/unité
Aliments pauvres en phosphore	
Boissons	Thé : 0 mg/100 mL « Lait » de soja : 20 mg/100 mL Coca-Cola : 17 mg/100 mL
Végétaux	Concombre : 15 mg/100 g Riz : 20 mg/100 g Fruits < 30 mg/100 g

Figure 39 : Principaux éléments riches en phosphore (7)



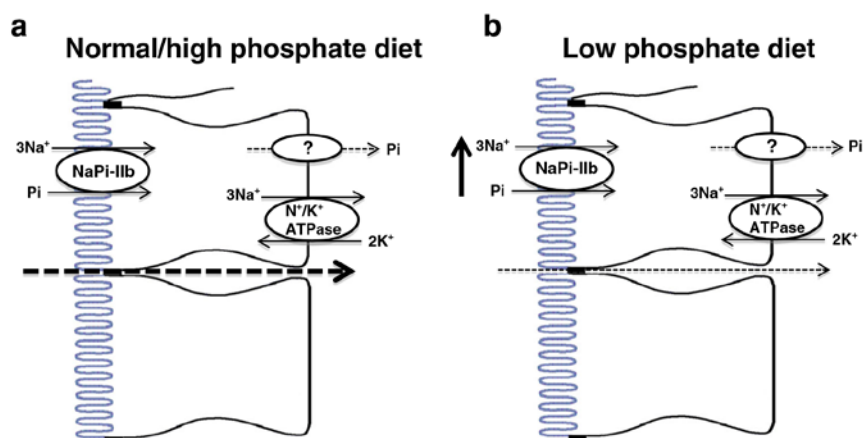
### *b.2. Absorption*

Le phosphate sous forme soluble est mieux absorbable que sa forme solide.

L'intestin a une capacité d'absorption très significative, estimée à 80%.

Comparablement à l'absorption du calcium, il existe 2 mécanismes (19) : (figure 40)

- Paracellulaire : mécanisme prédominant, passif non saturable dépend de la concentration de phosphate dans la lumière digestive.
- Transcellulaire : actif et saturable prend le relai quand la concentration digestive de phosphate est basse.



**Figure 40** : Mécanisme d'absorption cellulaire du phosphore en fonction des apports (19)

### *b.3. Remodelage osseux*

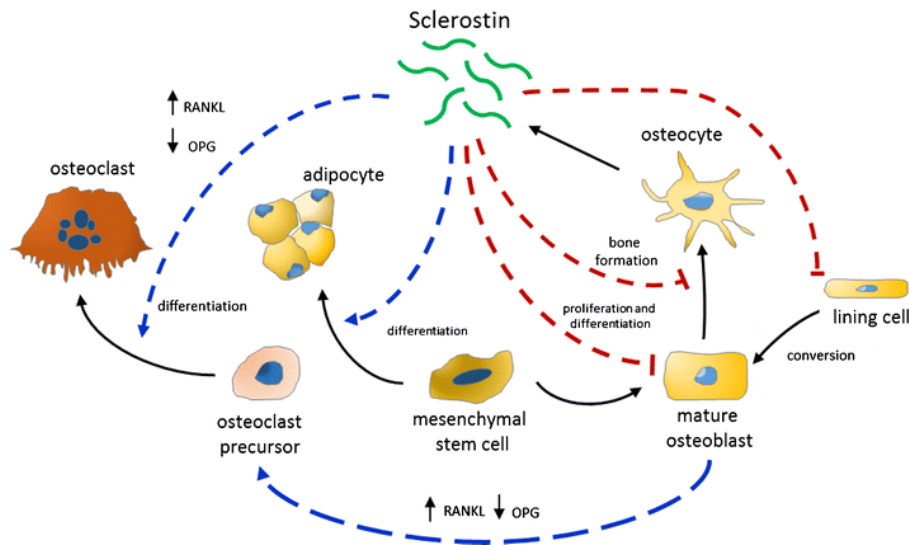
L'os constitue le réservoir principal du phosphore dans l'organisme.

Le phosphore osseux est échangeable avec le phosphore extracellulaire, cependant il ne contribue pas à la régulation de l'homéostasie du phosphore (20).

En effet, il existe 2 mécanismes par lesquels le phosphate osseux est mobilisé :

- Mobilisation du phosphore extracellulaire dans et en dehors de l'os.
- Mobilisation du phosphore à l'intérieur de l'os par formation des cristaux d'hydroxyapatite par les ostéoblastes ou par solubilisation des cristaux par les ostéoclastes.

La formation osseuse, régulée par la voie de la sclérostine, et la résorption osseuse, régulée par la voie du RANKL, sont normalement étroitement couplées (21,22). (Figure 41)



**Figure 41** : Régulation de la formation de la résorption osseuse par la sclérostine et Rankl (23)

#### *b.4. Au niveau du muscle*

Le phosphate n'est pas vraiment mobilisé au niveau du muscle, cependant une rhabdomyolyse pourrait être responsable d'une hyperphosphatémie comme une hypophosphatémie peut se manifester par des signes musculaires (18).

Le phosphate musculaire constitue une partie importante du phosphate présent au niveau des tissus mous sous forme de phosphate organique et particulièrement, ATP et créatine de phosphate (18).

Le phosphate intracellulaire au niveau du muscle est d'environ 1–2 mg/dL [3–5 mmol/l], et a une corrélation linéaire avec le phosphate extracellulaire (24).

Le maintien de niveau de phosphate extracellulaire est primordial pour le maintien de la phosphocréatine kinase( CPK) ainsi que le bon fonctionnement d'ATP comme source d'énergie pour la contraction musculaire (25,26).

### *b.5. Excrétion et réabsorption rénale (27)*

Environ 85 % des phosphates inorganiques circulants sont ultra filtrables.

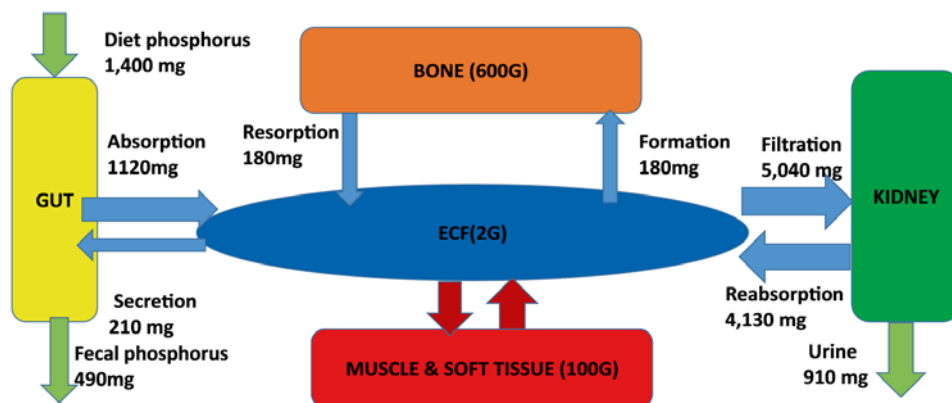
Les reins gèrent majoritairement la mobilisation du phosphore et sont également source de la 1,25D, hormone clé dans la régulation du phosphore.

Les reins filtrent approximativement 5,000 mg de phosphore par jour dont 80% est réabsorbé par le tube contourné proximal.

Il s'agit de l'organe clé dans le maintien des concentrations plasmatiques du phosphore dans les normes.

La mobilisation du Phosphore est assurée par 4 organes (18) : (Figure 42)

- L'intestin
- L'os
- Le rein
- Les muscles et tissus mous



**Figure 42 : Récapitulation de la mobilisation du phosphore (18)**

### **1.3. Régulation de l'homéostasie phosphocalcique**

L'homéostasie phosphocalcique est largement régulée par un système hormonal intégré qui contrôle le transport du calcium et du phosphore dans l'intestin, les reins et l'os.

Ce système inclut des hormones et leurs récepteurs principalement la PTH/PTH-R, la vitamine D/VDR, ainsi que le calcium plasmatique et son récepteur CasR. (28,29)

**a. CaSR (30,31)**

CaSR (calcium sensing récepteur) est un récepteur exprimé au niveau de la membrane cellulaire majoritairement au niveau des cellules parathyroïdiennes, des cellules C de la thyroïde, dans les reins mais également dans d'autres organes tels que le tube digestif et l'os.

Son rôle principal est de détecter d'une manière très précise le niveau de concentration du calcium plasmatique. Même des variations modestes de 0,1 mmol/l sont détectées.

Et permet alors de réguler ces variations par la stimulation de la sécrétion de la PTH en cas d'hypocalcémie, et de l'inhiber en cas d'hypercalcémie.

Il stimule également la sécrétion de calcitonine.

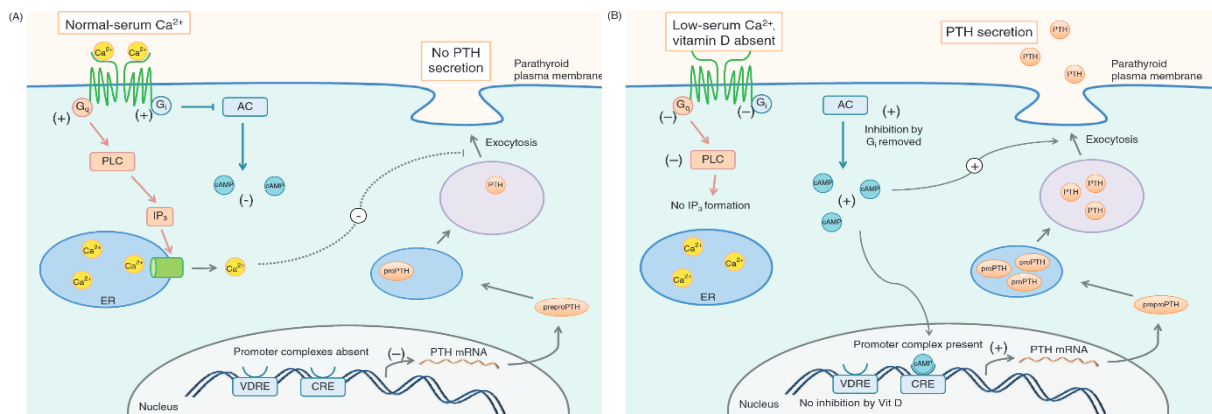
Il agit également sur le rein en stimulant ou en inhibant la réabsorption du calcium.

**b. PTH (29)**

La PTH, une hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes, a un rôle clé dans la régulation du métabolisme phosphocalcique en agissant à la fois sur l'os le rein et l'intestin.

La PTH plasmatique dérive de 2 mécanismes (32) : (Figure 43)

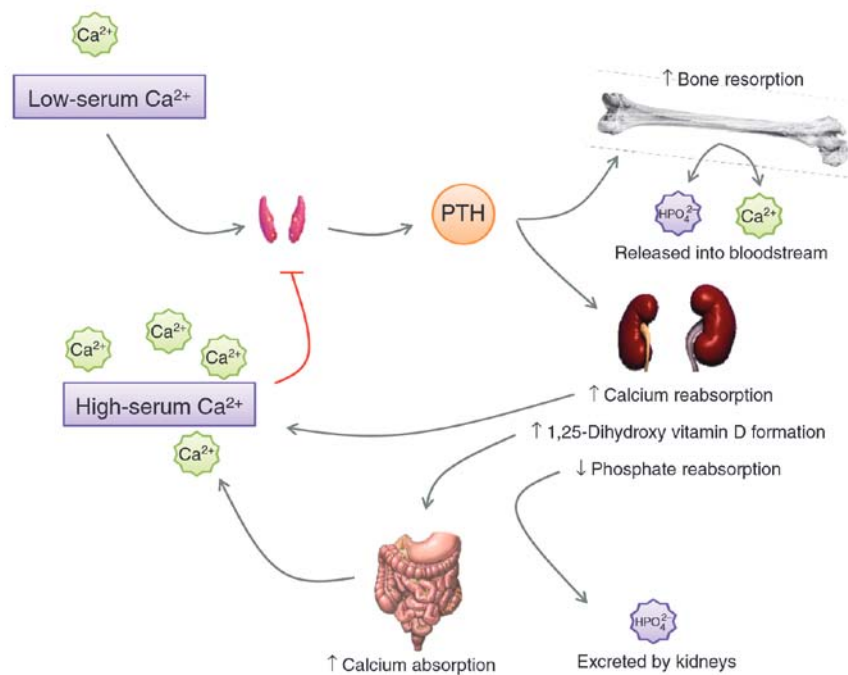
- PTH néoformé à partir de la transcription et translation de l'ARNm codant pour la pré-pro-PTH, clivée en pro-PTH au niveau du réticulum endoplasmique puis en PTH lors du stockage dans des granules de sécrétion.
- PTH stockée au niveau des granules dont l'activité est immédiate par exocytose.



**Figure 43 : Mécanismes de formation et de sécrétion de la PTH (29)**

La PTH agit en se liant à son récepteur PTH1R sur : (33) (Figure 44)

- L'os : en augmentant la libération du calcium et phosphore osseux
- Le rein en stimulant la réabsorption rénale du calcium, et diminue celle du phosphore
- Le tubule proximal par stimulation de l'activité de la 1- $\alpha$  hydroxylase qui augmente la synthèse du calcitriol et dont indirectement l'absorption intestinale du calcium.



**Figure 44 : Mécanisme d'action de la PTH (29)**

### c. Vitamine D et calcitriol

#### *c.1. Source de la vitamine D*

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D présente une double origine :

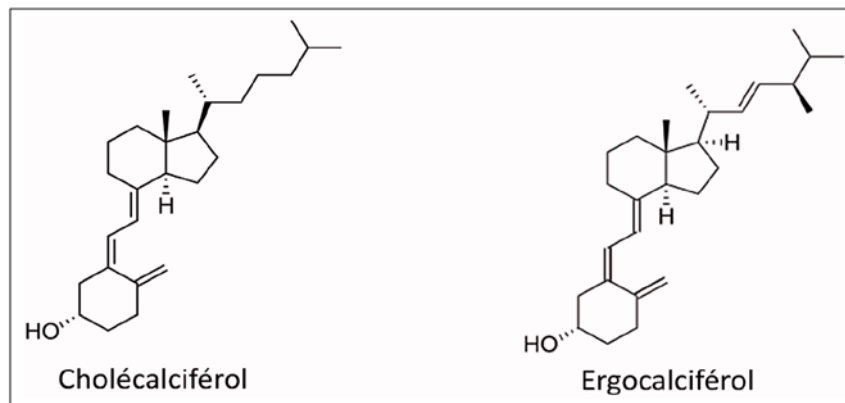
- ❖ **Exogène**, qui correspond à l'apport alimentaire. (Figure 45)
- ❖ **Endogène**, résultant d'une néosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme.

**Table 1. Dietary, Supplemental, and Pharmaceutical Sources of Vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>.<sup>\*,†</sup>**

Source	Vitamin D Content
<b>Natural sources</b>	
Salmon	
Fresh, wild (3.5 oz)	About 600–1000 IU of vitamin D <sub>3</sub>
Fresh, farmed (3.5 oz)	About 100–250 IU of vitamin D <sub>3</sub> or D <sub>2</sub>
Canned (3.5 oz)	About 300–600 IU of vitamin D <sub>3</sub>
Sardines, canned (3.5 oz)	About 300 IU of vitamin D <sub>3</sub>
Mackerel, canned (3.5 oz)	About 250 IU of vitamin D <sub>3</sub>
Tuna, canned (3.6 oz)	About 230 IU of vitamin D <sub>3</sub>
Cod liver oil (1 tsp)	About 400–1000 IU of vitamin D <sub>3</sub>
Shiitake mushrooms	
Fresh (3.5 oz)	About 100 IU of vitamin D <sub>2</sub>
Sun-dried (3.5 oz)	About 1600 IU of vitamin D <sub>2</sub>
Egg yolk	About 20 IU of vitamin D <sub>3</sub> or D <sub>2</sub>
Exposure to sunlight, ultraviolet B radiation (0.5 minimal erythema dose) <sup>†</sup>	About 3000 IU of vitamin D <sub>3</sub>
<b>Fortified foods</b>	
Fortified milk	About 100 IU/8 oz, usually vitamin D <sub>3</sub>
Fortified orange juice	About 100 IU/8 oz vitamin D <sub>3</sub>
Infant formulas	About 100 IU/8 oz vitamin D <sub>3</sub>
Fortified yogurts	About 100 IU/8 oz, usually vitamin D <sub>3</sub>
Fortified butter	About 50 IU/3.5 oz, usually vitamin D <sub>3</sub>
Fortified margarine	About 430 IU/3.5 oz, usually vitamin D <sub>3</sub>
Fortified cheeses	About 100 IU/3 oz, usually vitamin D <sub>3</sub>
Fortified breakfast cereals	About 100 IU/serving, usually vitamin D <sub>3</sub>
<b>Supplements</b>	
Prescription	
Vitamin D <sub>2</sub> (ergocalciferol)	50,000 IU/capsule
Drisdol (vitamin D <sub>2</sub> ) liquid supplements	8000 IU/ml
Over the counter	
Multivitamin	400 IU vitamin D, D <sub>2</sub> , or D <sub>3</sub> <sup>‡</sup>
Vitamin D <sub>3</sub>	400, 800, 1000, and 2000 IU

**Figure 45 : Les principaux aliments riche en vitamine D (34)**

La vitamine D est présente dans notre alimentation sous deux formes : la vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol et vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol d'origine animale. Ces deux formes sont liposolubles et relativement stables, notamment à la chaleur. (Figure 46)



**Figure 46** : Structure biochimique de la vitamine D2 et D3 (35)

La principale source de vitamine D3 est la synthèse endogène qui se déroule au niveau de l'épiderme, après une exposition aux rayonnements ultraviolets B (UVB) fournis par l'ensoleillement. Elle est réalisée à partir du 7-déhydrocholestérol, un intermédiaire de synthèse du cholestérol, présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme. L'énergie fournie par les rayons UVB permet sa transformation en prévitamine D3, elle-même rapidement convertie sous l'effet de la chaleur en vitamine D3, libérée dans la circulation. Cette synthèse de vitamine D est donc étroitement liée à l'exposition solaire.

*c.2. Métabolisme de la vit D (36) :* (Figure 47)

La vit D circule au niveau plasmatique en se liant aux chylomicrons après son absorption intestinale.

La vitamine D néosynthétisée semble être très majoritairement liée à la Vitamine D Binding Protéine (VDBP) synthétisé par le foie.

Puis quel que soit son origine, la vitamine D et ses métabolites sont ensuite stockés au niveau des adipocytes et des cellules musculaires sous forme de vitamine D et de 25(OH)D mais également au niveau du plasma car sa demi vie est longue (3 à 4 semaines).

Après transport dans la circulation sanguine, liée aux chylomicrons ou à la VDBP, la vitamine D est captée au niveau hépatique et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D).

Après cette première hydroxylation, la 25(OH)D circule dans le sang, majoritairement liée à la VDBP. Ce complexe VDBP-25(OH)D est endocyté au niveau des cellules du tubule proximal rénal, la 25(OH)D est ensuite soit réexcrétée dans la circulation sanguine, soit transloquée à la mitochondrie pour subir une hydroxylation en position 1 par l'enzyme mitochondriale 1- $\alpha$  hydroxylase, aboutissant ainsi à la synthèse du 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) ou calcitriol, considérée comme la principale forme active de la vitamine D.

Une hydroxylation sur le carbone 24 est également possible, avant ou après la 1- $\alpha$  hydroxylation, aboutissant à l'inactivation fonctionnelle de la vitamine D.

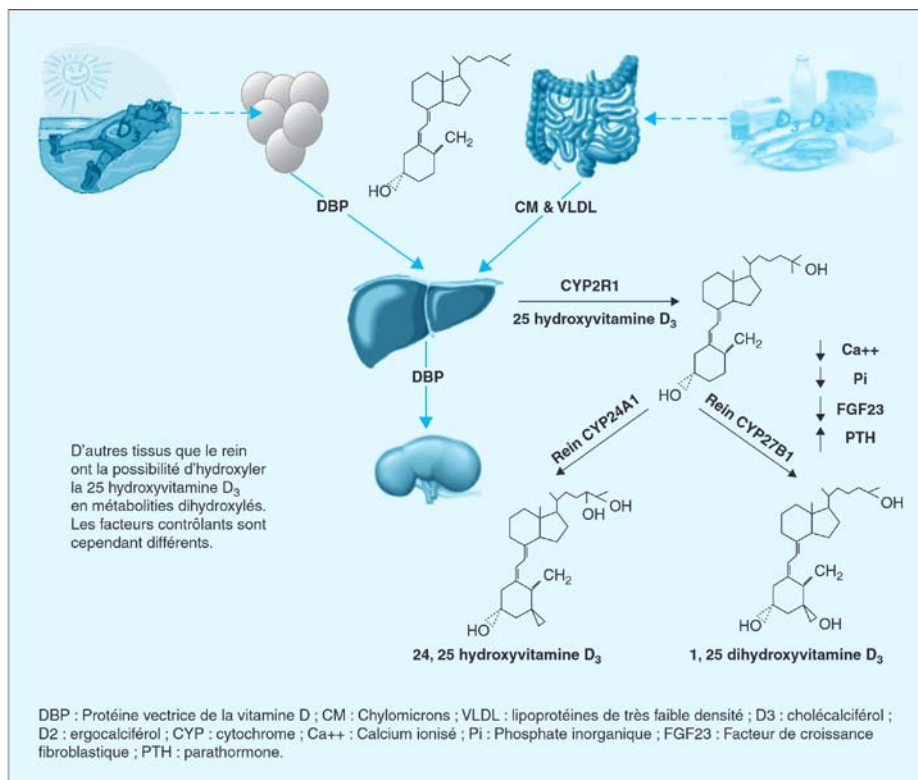


Figure 47 : Hydroxylation de la vitamine D(36)



### *c.3. Mécanisme d'action*

La 1,25-dihydroxyvitamine D exerce ses actions en se liant à :

- VDR (vitamine D receptor) qui est un récepteur nucléaire présent de façon ubiquitaire dans toutes les cellules de l'organisme. Une fois activé se lie à l'ADN pour moduler la transcription de ses gènes cibles (37).
- Pdia3 (protein disulfide isomerase family A member 3) récepteur membranaire responsable des effets non génomique de la vit D. son rôle a été bien décrit dans les entérocytes responsables du captage rapide du calcium(38).

### *c.4. Actions de la vit D (34) (Figure 48)*

Le calcitriol augmente l'absorption intestinale active du calcium et du phosphore.

Le calcitriol augmente également le turnover osseux : il stimule, via les ostéoblastes et en interaction avec la PTH, la maturation et l'activation des ostéoclastes avec pour effet une résorption et la mobilisation du calcium osseux.

Parallèlement, l'activation des ostéoblastes par la vit D exerce un puissant effet anabolisant sur les protéines de l'os et favorise l'accrétion minérale osseuse.

Au niveau rénal, le calcitriol stimule la réabsorption des phosphates mais n'a que peu d'effet sur le calcium.

Enfin, il inhibe l'expression du gène de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes.

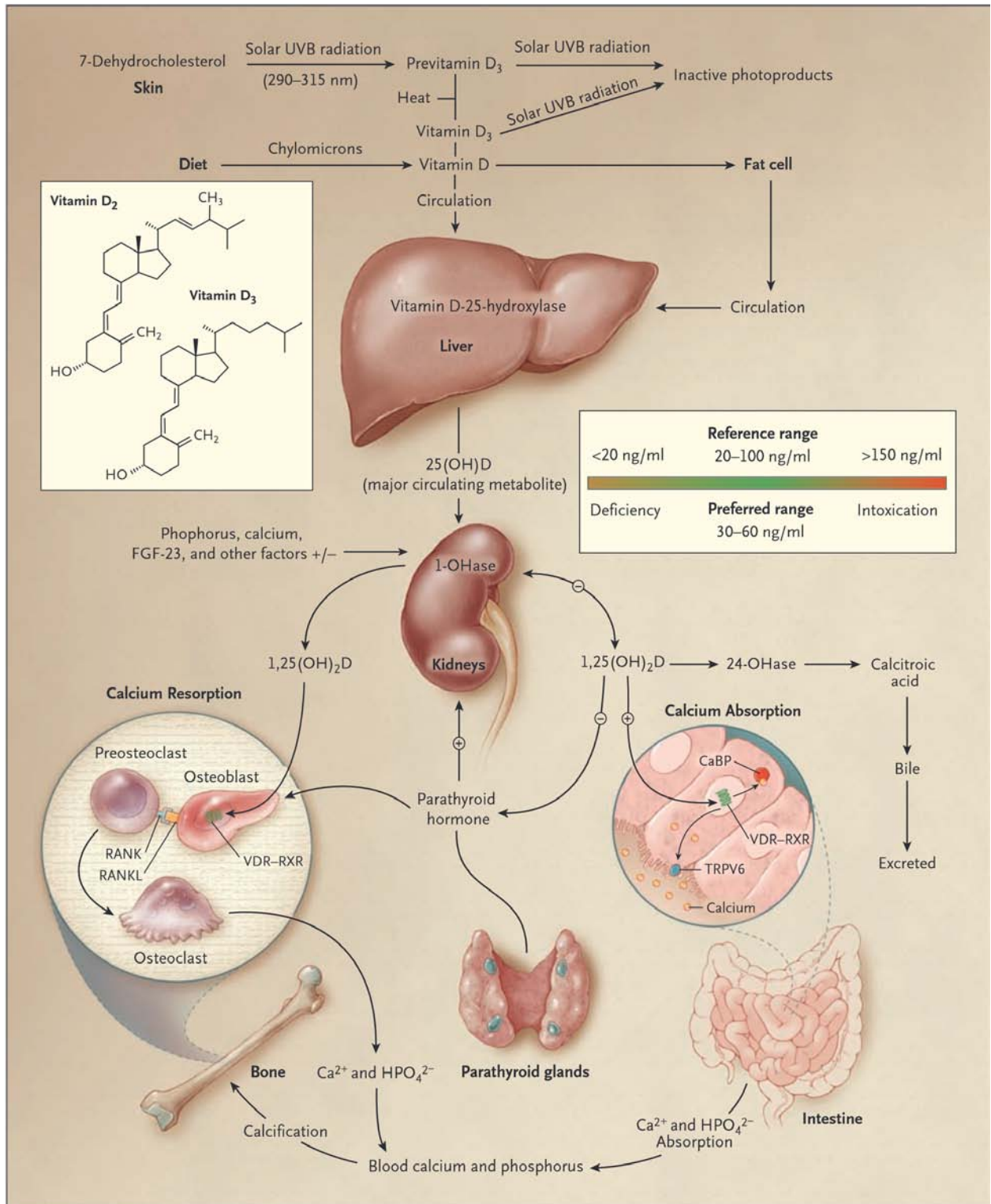


Figure 48 : Métabolisme et action de la vit D.(34)

D'autres effet de la vitamine D, en dehors de son effet classique sur le métabolisme phosphocalcique et minéral, ont été décrit (34). (Figure 49)

Comme son rôle dans l'immunité, Son effet anti tumorale dans le cancer du sein, en inhibant l'angiogénèse et en induisant l'apoptose Son effet stimulant sur l'insuline Mais ces mécanismes d'action restent toujours mal connus.

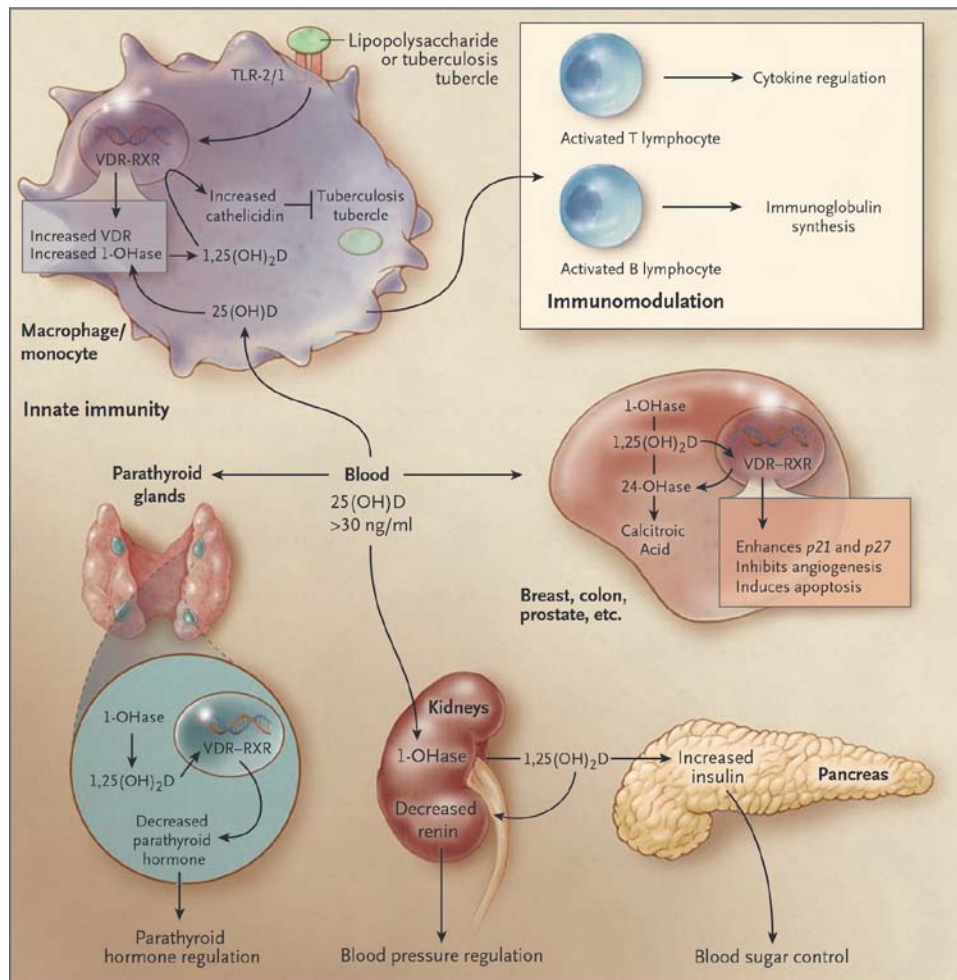


Figure 49 : Fonction de la vit D en dehors du métabolisme phosphocalcique (34)

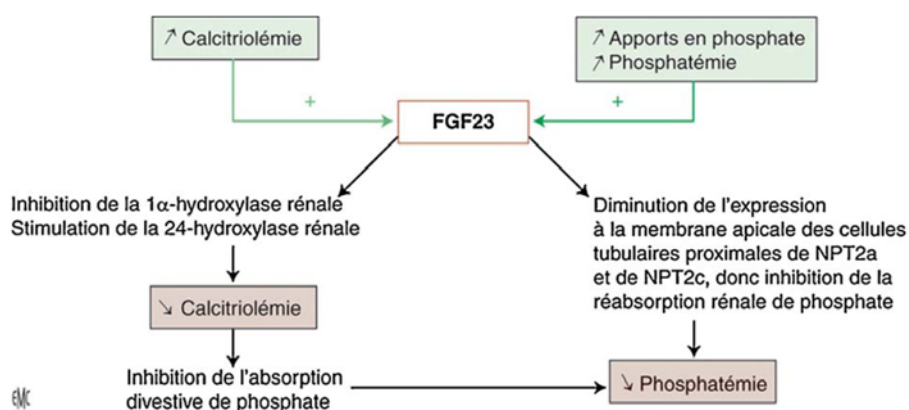
#### d. FGF-23

FGF ou fibroblast growth factor, est une hormone clef dans l'homéostasie du phosphore. (Figure 50)

Elle est sécrétée par l'os (ostéoblastes, ostéoclastes et les ostéoprogéniteurs) sous l'effet de la phosphatémie

Elle agit sur le rein en augmentant la phosphaturie ainsi que la synthèse de calcitriol.

Son action phosphaturiante sur le tube contourné proximal est synergique avec celle de la PTH, cependant contrairement à la PTH elle inhibe la synthèse de calcitriol.



**Figure 50 : Mécanisme d'action du FGF-23 (5)**

#### e. Autres

##### *e.1. Les hormones stéroïdiennes (5)*

Le rôle critique, que joue l'œstrogène, sur le statut minéral et remodelage osseux est actuellement bien élucidé.

Cependant son impact sur le métabolisme phosphocalcique reste toujours imprécis.

Les estrogènes exercent un effet globalement phosphaturiant qui disparaît à la ménopause et qui est restauré par une substitution en estradiol ; par ailleurs, si les estrogènes endogènes ou exogènes à dose physiologique ne modifient pas la calcémie, leur action calciotrope est démontrée. Les estrogènes stimulent l'absorption intestinale du calcium de façon indépendante du calcitriol mais également sa réabsorption tubulaire distale. L'effet des

estrogènes sur son excrétion urinaire est paradoxal : une carence en estradiol (au cours de la ménopause, par exemple) augmente la calciurie via une diminution de l'anabolisme osseux et de la réabsorption rénale, toutefois, un apport pharmacologique d'estrogènes majeure également la calciurie en stimulant l'absorption intestinale du calcium et en augmentant le turn-over osseux.

### e.2. GH et IGF-1

L'axe somatotrope joue un rôle clé dans la croissance et la maturation osseuse. L'essentiel des actions osseuses, en particulier durant la phase de croissance, est rattaché à l'IGF-1 (insulinlike growth factor-1). L'IGF-1 stimule l'absorption intestinale des phosphates et du calcium de façon calcitriol-dépendante. Parallèlement, l'IGF-1 stimule nettement et de façon durable la réabsorption tubulaire proximale des phosphates filtrés ce qui augmente la phosphatémie

Cependant l'IGF-1 n'exerce pas d'effet notable sur la réabsorption tubulaire du calcium.

La régulation du calcium est résumée dans la figure suivante. (Figure 51)

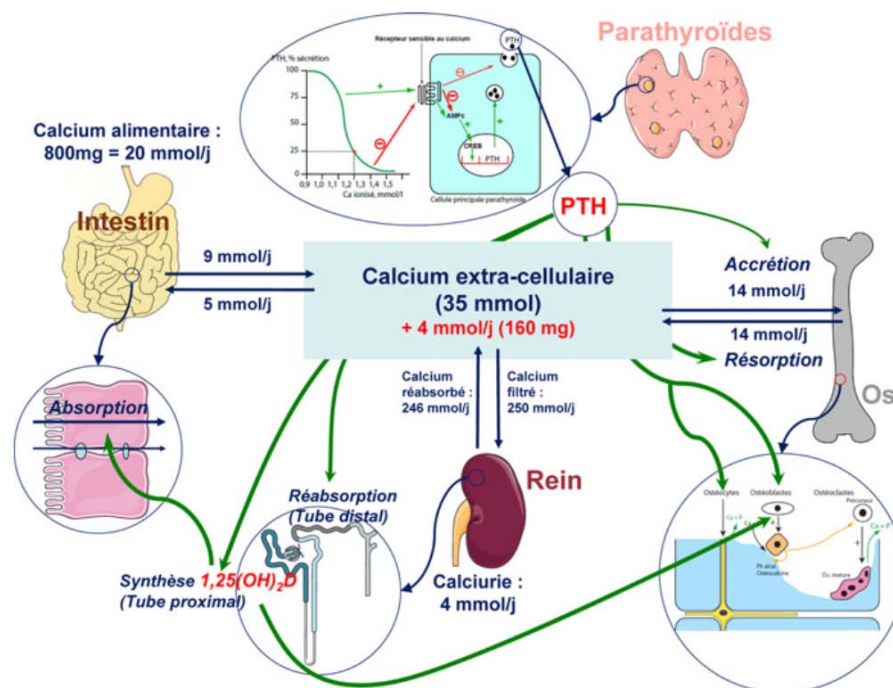


Figure 51 : Synthèse de la régulation du calcium (7)

La régulation du phosphore est résumée dans la figure suivante. (Figure 52)

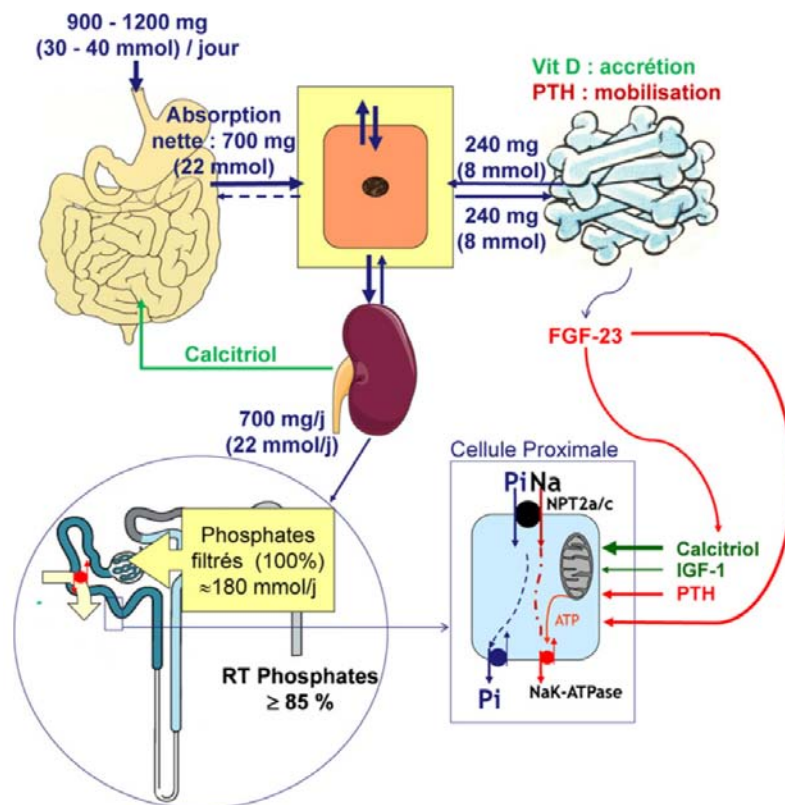


Figure 52 : Synthèse de la régulation phosphore (7)

## 2. Exploration

### 2.1. Calcium

#### a. Pré-analytique

Le prélèvement est effectué à jeun. La prise d'aliments, surtout s'ils contiennent du calcium, augmente la calcémie.

Le prélèvement est effectué sur tube sec ou hépariné.

Les tubes contenant des agents chélateurs (EDTA, citrate, oxalate) ne doivent pas être utilisés et ne doivent pas non plus si possible précéder directement le tube utilisé pour la calcémie (risque de contamination) (39).



- **Prélèvement** : à jeun ainsi qu'il faut prendre en considération la position du malade lors du prélèvements (calcium total augmente de 5% à 10%) en position debout.
- **Echantillon** : se fait sur sang veineux recueilli sans ATC ou sur héparine
- **Conservation** : 24H sur sang total, 1 semaine sur plasma à température ambiante, 3 semaines sur plasma à +4°C
- **Particularités** : éviter le temps de pose prolongé du garrot, le dosage de la calcémie doit se faire simultanément avec l'albumine.

### b. Analytique

Plusieurs méthodes de dosages sont disponibles (40) :

#### ✚ Méthodes physiques :

- ✓ Spectrophotométrie d'absorption atomique.
- ✓ Photométrie à émission de flamme.

#### ✚ Méthodes colorimétriques :

- ✓ **Orthocrésolphtaléine** : L'orthocrésolphtaléine complexon se complexe en milieu alcalin avec le calcium pour donner un complexe présentant un maximum d'absorption à 575 nm.
- ✓ **Bleu de méthyl thymol** : Ce réactif chélate le calcium et vire au bleu avec un maximum d'absorption à 612 nm.
- ✓ **Arsenazo III** : Le complexe coloré en noir présente un maximum d'absorption à 680 nm.

La méthode est basée sur la variation d'absorption à la longueur d'onde du complexe formé par la liaison spécifique du chélateur avec le calcium en milieu acide.

L'intensité du chromophore formé est proportionnelle à la concentration de calcium total de l'échantillon.

**c. Post-analytique (41)**

Les valeurs usuelles de calcémie totale sont stables à partir de la puberté. Elles sont modérément plus élevées (+0,1 mmol/L) chez l'enfant. (Tableau XI)

**Tableau XI : Intervalles de référence de la calcémie totale**

<b>Intervalles de référence</b>	<b>Adulte</b>	2,20 – 2,60 mmol/L
	<b>Enfant</b>	2,25 – 2,75 mmol/L
<b>Facteur de conversion</b>	mg x 0,025 = mmol/L	
<b>Unités</b>	mmol/L	

L'interprétation de la calcémie totale doit prendre en compte la concentration de l'albumine sérique. Une hypoalbuminémie conduit à une baisse de la calcémie sans que la calcémie ionisée, seule physiologiquement active, soit modifiée.

$$[\text{Ca « corrigé » (mmol/L)} = \text{Ca mesuré (mmol/L)} + 0,020 \text{ ou } 0,025 (40 - \text{albumine (g/L)})].$$

**2.2. Phosphore**

**a. Pré-analytique (39)**

Le prélèvement doit être effectué de préférence le matin à jeun. La phosphatémie varie pendant le nyctémère avec un nadir le matin.

Elle varie également en fonction des apports alimentaires. Le prélèvement se fait sur un tube sec ou hépariné. Les tubes contenant des agents chélateurs (EDTA, citrate, oxalate) ne peuvent être utilisés pour le prélèvement. Ils sont susceptibles de complexer le molybdate utilisé dans la réaction colorée des techniques de dosage.

La centrifugation du prélèvement doit se faire dans un délai inférieur à une heure. Les prélèvements hémolysés doivent être rejetés, la concentration en phosphate des hématies étant sept fois supérieure à celle du sérum.



### **b. Analytique**

Les techniques adaptées sur automate multiparamétrique à haut débit reposent sur la réaction du phosphate avec le molybdate d'ammonium en milieu acide (phosphomolybdate).

### **c. Post-analytique**

La phosphatémie varie avec l'âge : maximale chez le nourrisson, elle demeure encore 1,5 fois plus élevée chez l'adolescent que chez l'adulte. Après la puberté, la phosphatémie décroît rapidement pour atteindre les valeurs de l'âge adulte. Durant la sénescence, elle diminue lentement et de façon continue chez l'homme alors qu'elle se stabilise après la ménopause chez la femme (42). (Tableau XII)

**Tableau XII : Intervalles de référence du phosphore sanguin**

<b>Intervalles de référence</b>	
0 - 14 jours	1,81 - 3,39 mmol/L
15 jours - 1 an	1,55 - 2,71 mmol/L
1 an - 5 ans	1,39 - 2,20 mmol/L
5 ans - 13 ans	1,32 - 1,9 mmol/L
13 ans - 16 ans	1,03 - 1,77 mmol/L
16 ans - 18 ans	0,94 - 1,61 mmol/L
Adultes (> 18 ans)	0.74 - 1.52 mmol/L

## **2.3. La vitamine D**

### **a. Pré-analytique**

Le prélèvement doit être pratiqué sur du sang veineux, à jeun, et gardé à l'abri de la lumière. L'analyse biologique doit comprendre le dosage des 2 formes de la vitamine D (25OHD3 et 25OHD2) (43).

Dû à sa lipophilicité, quelle que soit la méthode de dosage adoptée, une étape de dissociation complète de la 25(OH)D des protéines porteuses est nécessaire pour pouvoir la quantifier avec exactitude (44,45).

### b. Analytique

Les techniques de dosage de la 25OHD peuvent être classées en méthodes :

- « Compétitives immunologiques » (enzymo-immunologiques ou méthodes lumino-immunologiques) les plus répandues.
- Séparatives, non immunologiques (basées sur la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) couplée ou non à la spectrométrie de masse (LC/MS/MS)) sont plus exactes mais plus coûteuses.

Par ailleurs et jusqu'à une période très récente, il n'existait pas de méthode de référence pour le dosage de la 25OHD ni de standard international, ce qui rendait difficile la standardisation et la comparaison des méthodes et était à l'origine des différences de mesures observées entre laboratoires et entre méthodes.

Aujourd'hui, une méthode de référence consensuelle basée sur la CLHP couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS) est bien définie et s'impose de plus en plus comme une méthode de choix dans les laboratoires cliniques (46).

### c. Post-analytique

Valeurs recommandées de la vitamine D selon le GRIO (47) : (Tableau XIII)

**Tableau XIII : Intervalles de référence de la vit D selon le GRIO (47)**

	Taux de 25-OH-D	
	ng/ml	nmol/l
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à 30	25 à 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication	> 150	> 375

## II. Le cancer du sein

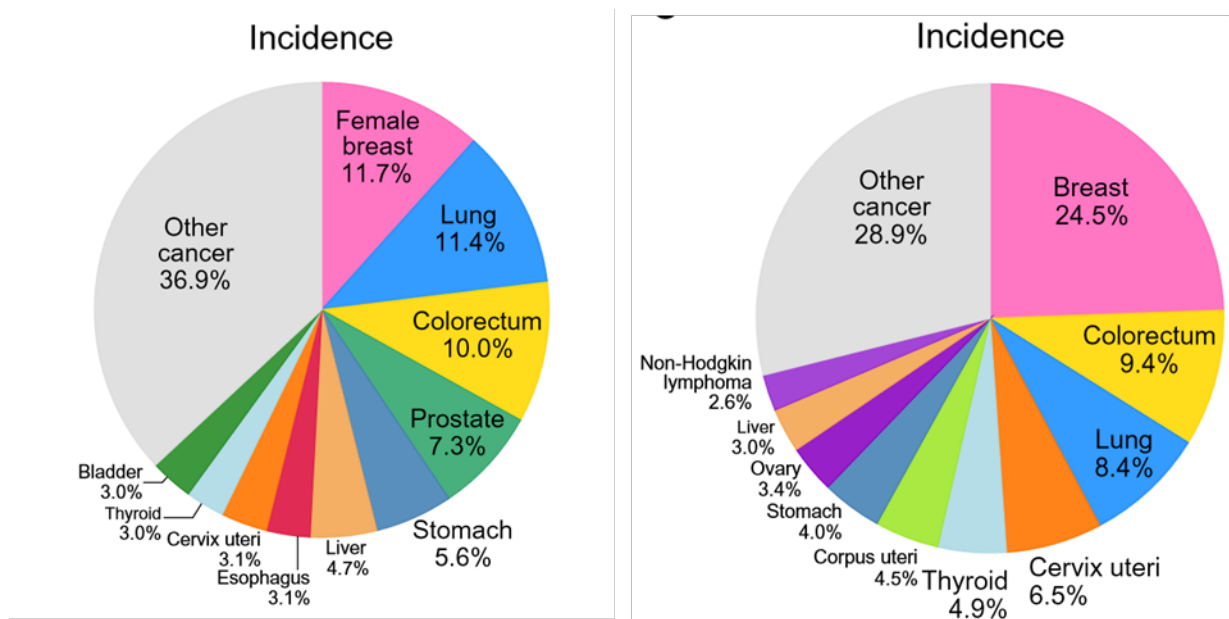
### 1. Epidémiologie

#### 1.1. Epidémiologie descriptive :

##### a. Incidence et mortalité :

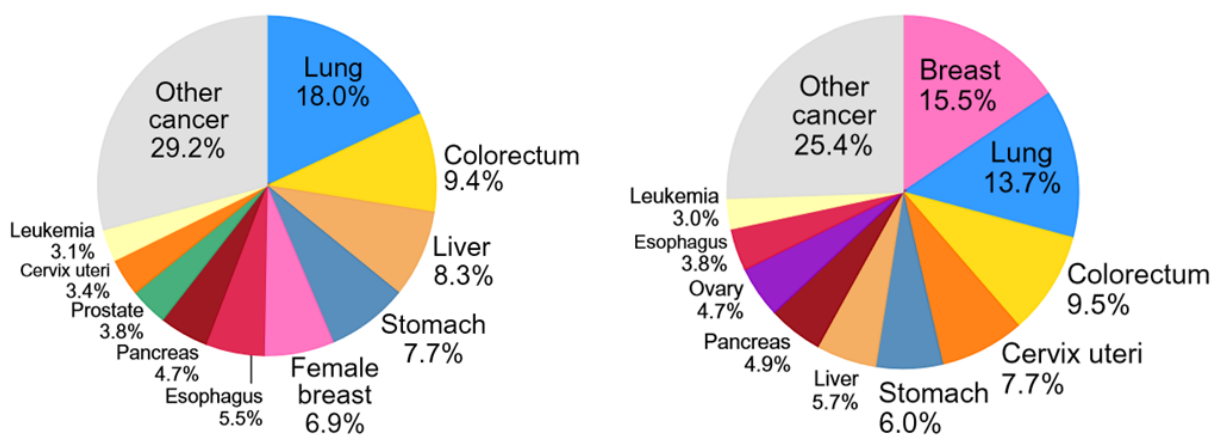
##### a.1. *Au niveau mondial :*

Le cancer du sein est actuellement la forme de cancer la plus fréquente dans le monde, avec plus de 2.3 millions de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde en 2020 représentant ainsi 11.7% de tous les cancers et 24.5% des cancers chez la femme(1). (Figure 53)



**Figure 53 :** (A) Incidence mondiale chez les 2 sexes. (B) Incidence mondiale chez la femme(1)

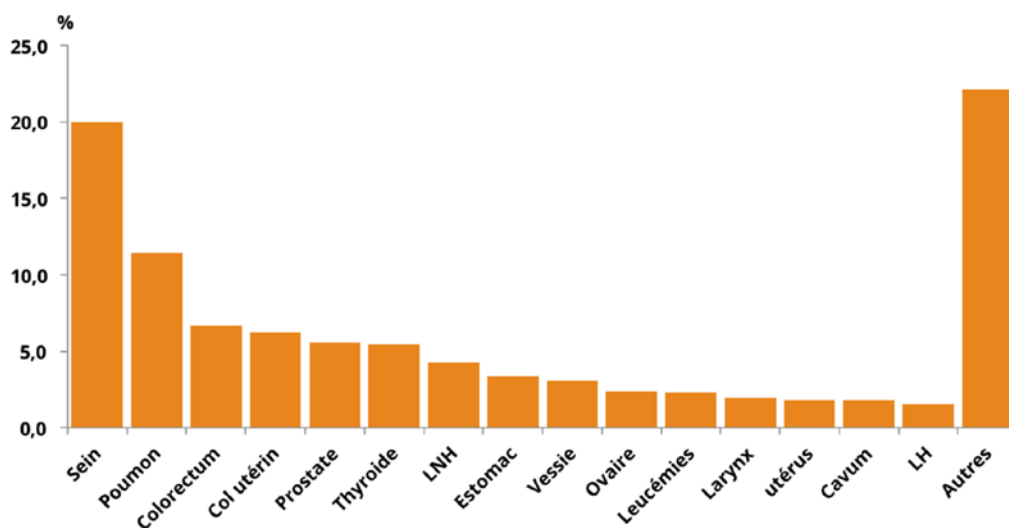
Il s'agit de la 5ème cause de mortalité par cancer chez les 2 sexes et la 1ère chez la femme dans le monde avec 684.996 décès (1). (Figure 54)



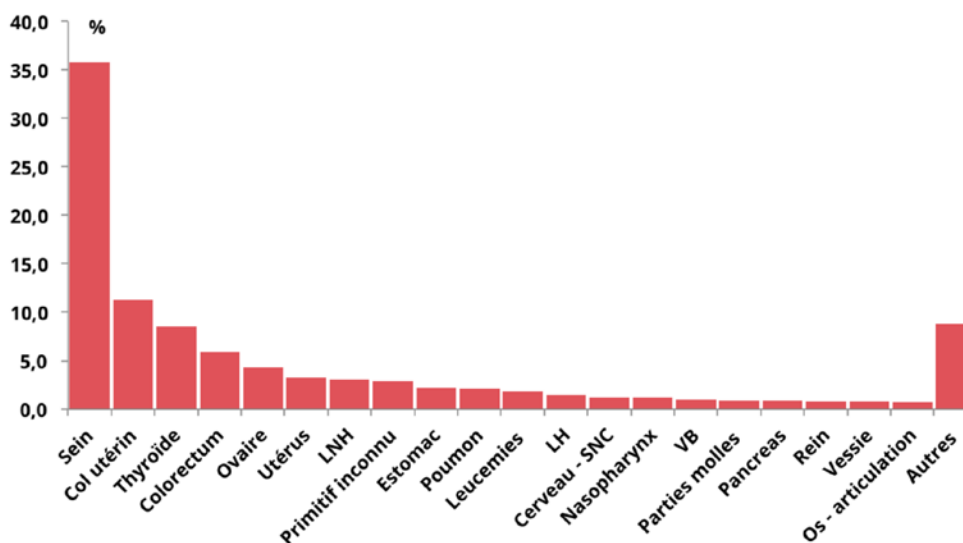
**Figure 54 : Causes de décès par cancer (GLOBOCAN 2020)(1)**

**1.1. Au niveau du Maroc :**

Au Maroc Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent, il représentait 20% de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes et 35,8% des cas enregistrés chez les femmes Un total de 4 839 cas de cancer du sein a été enregistré dans la base de données du grand registre de Casablanca durant la période 2008 – 2012. L'incidence brute chez les femmes était de 47 pour 100 000 femmes (48) (figure 55 et 56)



**Figure 55 : Fréquence chez les 2 sexes (48)**

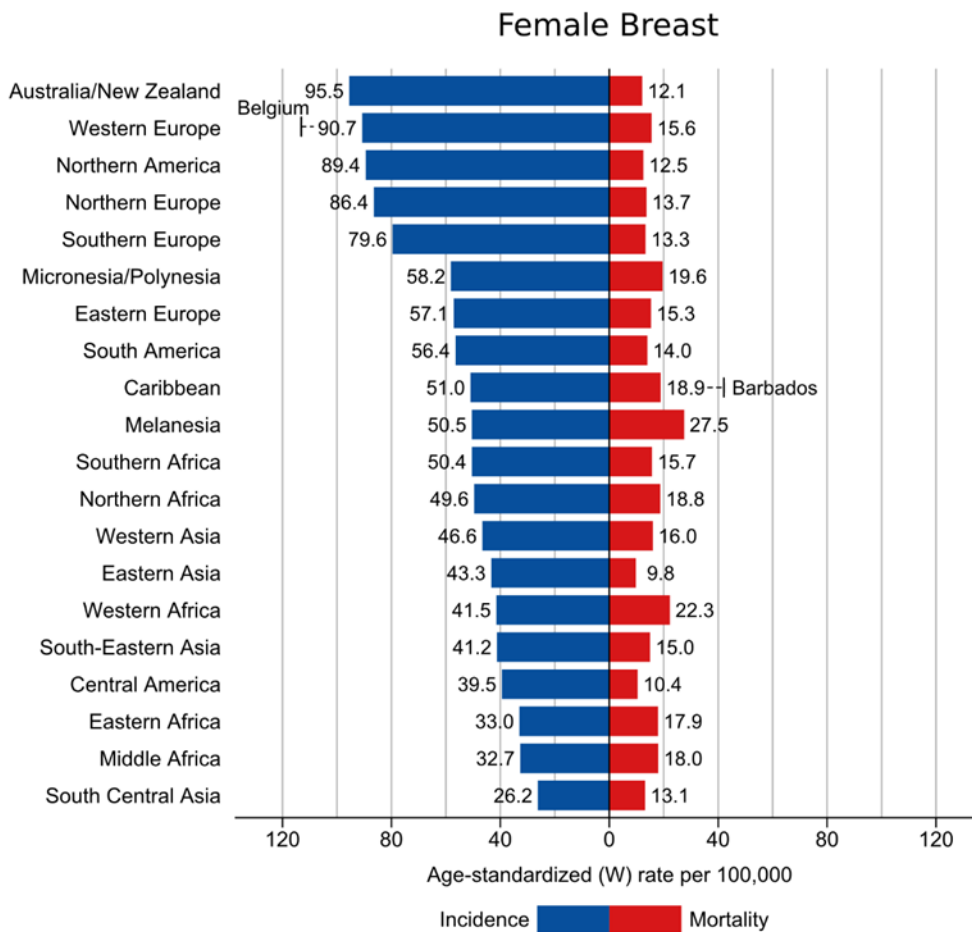


**Figure 56 : Fréquence chez la femme (48)**

**a. Répartition géographique :**

Les taux d'incidence sont 88 % plus élevés dans les pays en transition que dans les pays en transition (55,9 et 29,7 pour 100 000, respectivement) , les taux d'incidence les plus élevés (>80 pour 100 000) étant observés en Australie/Nouvelle-Zélande, en Europe occidentale (la Belgique a l'incidence la plus élevée au monde), en Amérique du Nord et en Europe du Nord, et les taux les plus faibles (<40 pour 100 000) en Amérique centrale, en Afrique orientale et centrale et en Asie centrale du Sud (1).

Les pays les plus développés présentent les taux d'incidence les plus élevés, mais la mortalité relative est beaucoup plus élevée dans les pays les moins développés en raison de l'absence de détection précoce et d'un accès limité aux traitements (1). (Figure 57)



**Figure 57 : Répartition géographique du cancer du sein.(1)**

## 1.2. Epidémiologie analytique :

### a. Age :

En plus du sexe féminin, l'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein.

L'incidence du cancer du sein est fortement liée à un âge avancé.

Environ 80% des personnes atteinte de cancer du sein ont un âge supérieur à 50 ans ainsi que 40% ont un âge supérieur à 65 ans. (49,50)

Le risque de développer un cancer du sein augmente (51) :

- ❖ De 1,5% à 40 ans
- ❖ De 3% à 50 ans
- ❖ De 4% à 70 ans.

L'âge est également un élément pronostique majeur.

Les patientes âgées de moins de 40 ans, un sous-type particulièrement agressif du cancer du sein (le triple -) est plus fréquent.

Tandis que chez les patientes âgées de plus de 70 ans le Luminal 1 est beaucoup plus rencontré (51).

#### **b. Terrain d'hyperoestrogénie :**

De nombreuses études ont confirmé l'existence d'une relation stricte entre l'exposition aux hormones endogènes – œstrogènes et progestérone en particulier et le risque excessif de cancer du sein chez les femmes.

Par conséquent, l'occurrence d'événements spécifiques tels que la grossesse, l'allaitement, les premières règles et la ménopause, ainsi que leur durée et le déséquilibre hormonal concomitant, sont cruciaux en termes d'induction potentielle d'événements cancérogènes dans le microenvironnement du sein (51).

- **Ménarche précoce** avec une survenue de règle a un âge inférieur a 12 ans.
- **Ménopause tardive** après 55 ans.
- **Age de la 1<sup>ère</sup> grossesse** : Une cohorte norvégienne récente a montré que le rapport de risque (HR) est de 1,54 entre l'âge tardif (5 ans) et précoce (<20 ans) de la 1<sup>ère</sup> grossesse (52).
- **L'allaitement maternel**
- **Contraception hormonale** : cependant son association avec le cancer du sein reste toujours un sujet a controverse.

- **Traitement hormonal substitutif** : une étude sur 1 million de femmes en Bretagne a démontré un risque relatif de 1,66 chez les utilisatrices de THS contre celle qui ne l'ont jamais utilisé.

**c. Antécédents personnels de cancer du sein ou de mastopathies bénignes (53) :**

Les antécédents personnels de cancer du sein sont associés à un risque plus élevé de récurrence cancéreuse.

En outre, des antécédents de toute autre altération mammaire non cancéreuse à type d'hyperplasie atypique, carcinome in situ ainsi que d'autres lésions prolifératives ou non prolifératives augmenteraient de manière significative le risque de survenue d'un cancer du sein.

**d. Antécédents familiaux de cancer du sein (54) :**

Les antécédents familiaux de cancer du sein constituent un facteur majeur associé de manière significative à un risque accru de cancer du sein.

Le risque de cancer du sein augmente de manière significative avec l'augmentation du nombre de parents au premier degré touchés, le risque peut être encore plus élevé lorsque les parents touchés ont moins de 50 ans.

La susceptibilité héréditaire au cancer du sein est partiellement attribuée aux mutations délétères des gènes liés au cancer du sein, tels que BRCA1 et BRCA2, ainsi que d'autres nouveaux gènes tels que le TP53, PTEN, CDH1....

**e. Autres :**

*e.1. Conditions socio-économiques :*

Le niveau de vie élevé et la vie urbaine semblent augmenter l'incidence du cancer du sein. Toutes les études statistiques prouvent que ce cancer touche nettement plus les pays industrialisés que les pays en voie de développement ou sous-développés ou le niveau de vie est plus bas.



*e.2. Facteurs alimentaires :*

Jusqu'à présent, il n'existe toujours pas d'étude épidémiologique ayant mis en évidence un lien direct entre les graisses alimentaires et le cancer du sein. Il ressort cependant de quelques études prospectives que la consommation de graisse saturée et animale augmenterait le risque de cancer du sein.

*e.3. Alcool :*

Plusieurs études ont prouvé que la consommation excessive d'alcool expose à un risque de cancer du tube digestif. Cependant, l'alcool peut aussi accroître le risque de cancer du sein.

Aucune étude n'a prouvé un lien de causalité direct entre le contenu des produits alcooliques et le cancer du sein.

Son lien avec le cancer du sein peut être plutôt en rapport avec l'augmentation de l'IMC et le déséquilibre hormonal qu'il peut produire (55,56).

*e.4. Tabac :*

Les substances cancérigènes présentes dans le tabac sont transportées vers le tissu mammaire, ce qui augmente la probabilité de mutations au sein des oncogènes et des gènes suppresseurs (TP53 en particulier).

Le tabagisme actif mais aussi passif contribue de manière significative à l'induction d'événements pro carcinogènes (57).

*e.5. Obésité :*

Selon les données épidémiologiques, l'obésité est associée à une plus grande probabilité de cancer du sein.

Cette association s'intensifie surtout chez les femmes obèses post-ménopausées qui ont tendance à développer un cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs.

Wang et al. ont montré que les femmes de plus de 50 ans ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé courent un plus grand risque de cancer que celles ayant un IMC faible (58).

***e.6. Activité physique :***

Même si le mécanisme n'est pas encore élucidé, l'activité physique régulière est considérée comme un facteur de protection de l'incidence du cancer du sein (59).

Il existe plusieurs hypothèses visant à expliquer le rôle protecteur de l'activité physique en termes d'incidence du cancer du sein mais aucune preuve réelle n'a encore été trouvée.

## **2. DIAGNOSTIC**

### **2.1. Clinique :**

#### **a. Circonstances de découverte (60) :**

##### ***a.1. Autopalpation d'un nodule :***

Le motif de consultation le plus fréquent dans la plupart des études est l'autopalpation d'un nodule et s'observe chez 60% à 80% des malades.

##### ***a.2. Modifications cutanées :***

Elles constituent le 2<sup>ème</sup> motif de consultation le plus fréquent selon la littérature.

Les modifications cutanées peuvent être à type de rétraction mammaire ou mamelonnaire, des anomalies de contours, des lésions cutanées, voire même un sein inflammatoire avec aspect de peau d'orange.

##### ***a.3. Mastodynie :***

La mastodynie prend le 3<sup>ème</sup> rang dans la symptomatologie révélatrice du cancer du sein dans la littérature.

**a.4. Écoulement mamelonnaire :**

Le 4ème signe révélateur le plus fréquent selon la littérature est l'écoulement mamelonnaire.

**Autres:**

D'autres symptômes moins fréquents peuvent être révélateurs :)

- ❖ Adénopathie axillaire dans 1% des cas
- ❖ Lombalgie dans 0.8% des cas
- ❖ Asthénie dans 0.3% des cas
- ❖ Amaigrissement dans 0.3% des cas

**b. Examen Clinique**

**b.1. Inspection:**

L'inspection est faite en position assise ou debout, les bras le long du corps puis levés et enfin les pectoraux contractés (faire mettre les mains sur les hanches), à la recherche de :

- Une tumefaction, un nodule.
- Un changement de taille et d'aspect des seins, une asymétrie, une voussure ou une rétraction de l'un des deux seins.
- La présence de rides ou d'une rétraction, un épaissement de la peau ou une ulcération cutanée.
- Maladie de Paget : un eczéma de l'aréole ou du mamelon ou autres lésions cutanées (61).  
(Figure 58)



**Figure 58** :Maladie de Paget (61)

***b.2. Palpation:***

La palpation des seins en position allongée sur le dos les mains derrière la tête explore les quadrants externes et internes, les mamelons, la région sous et rétro-aréolaire des deux seins.

Pour la palpation, la pulpe des trois doigts médians est utilisée, avec trois niveaux de pression (superficielle, intermédiaire et profonde) pour chaque petit mouvement circulaire.

Elle doit rechercher la présence d'un nodule et de le caractériser :

- ❖ Siège
- ❖ Taille
- ❖ Consistance
- ❖ Contours

- ❖ Douleur
- ❖ Fixité aux plan profond et superficiel

La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaire doit être réalisée systématiquement.

## 2.2. Imagerie :

### a. Mammographie :

Il s'agit de l'examen de référence en matière de diagnostic et de dépistage du cancer du sein.

Elle doit être bilatérale avec au minimum un cliché de face et de profil.

Elle permet de détecter :

- ❖ Une opacité
- ❖ Désorganisation architecturale
- ❖ Asymétrie de densité
- ❖ Ou microcalcifications

Cependant il s'agit d'un examen irradiant ne devant donc pas être réalisée plus de 2 fois par an, ainsi qu'il n'est pas adapté aux patientes âgées de moins de 40 ans dont la densité mammaire est importante (62).

La classification BI-RADS de l'ACR est une classification radiologique permettant d'évaluer la probabilité de malignité d'une lésion et de guider ainsi la prise en charge diagnostic (63) : (Figure 60)

- ❖ ACR 0 : nécessite une évaluation additionnelle, classification d'attente
- ❖ ACR 1 : normal, aucun commentaire (0% de probabilité de malignité)
- ❖ ACR 2 : évaluation normale avec particularité bénigne (0% de probabilité de malignité)

- ❖ ACR 3 : lésion fort probablement bénigne avec proposition de surveillance à court terme (6mois) (0–2% de probabilité de malignité)
- ❖ ACR 4 : lésion suspecte, une biopsie doit être envisagée (2–95% de probabilité de malignité)
- ❖ ACR 5 : lésion très suspecte (sup a 95% de malignité)
- ❖ ACR 6 : maligne avec preuve histologique

Incomplete Assessment	Management	Likelihood of Cancer
Category 0: Incomplete – Need Additional Imaging Evaluation	Recommend additional imaging: mammographic views (including tomosynthesis) ultrasound, MRI	N/A
Final Assessment	Management	Likelihood of Cancer
Category 1: Negative	Routine annual mammography (with or without contrast as appropriate)	Essentially 0% likelihood of malignancy
Category 2: Benign	Routine annual mammography (with or without contrast as appropriate)	Essentially 0% likelihood of malignancy
Category 3: Probably Benign	Short-interval (6-month) follow up	> 0% but ≤ 2%
Category 4: Suspicious	Tissue diagnosis	> 2 but < 95% malignancy
Category 5: Highly Suggestive of Malignancy	Tissue diagnosis	≥ 95% malignancy
Category 6: Known Biopsy Proven Malignancy	Surgical excision when clinically appropriate	N/A

**Figure 60 : Classification BI-RADS 2022 (63)**

### **b. Echographie mammaire:**

L'échographie mammaire est un examen anodin peu couteux et disponible, mieux adapté pour la femme jeune (64).

Elle permet de reconnaître le caractère liquidien ou solide d'une lésion mammaire et de guider parfois les prélèvements mais sa sensibilité reste moindre par rapport à la mammographie (65).

Elle est recommandée en complément à la mammographie chez patientes à haut risque de cancer du sein, femme enceinte et les femmes ne pouvant pas faire une mammographie (66).

Cependant, il s'agit d'un examen opérateur dépendant dont la résolution n'est pas optimale et non adaptée pour les petites lésions et les lésions calcifiées (65).

**c. IRM mammaire (67) :**

L'IRM est une méthode d'imagerie très sensible permettant de détecter les petites lésions.

Ses indications deviennent de plus en plus larges :

- ❖ Chirurgie conservatrices et évaluation du résidu tumoral
- ❖ Détection d'une rechute
- ❖ Patientes à haut risque notamment celles avec des antécédents familiaux de cancer du sein.
- ❖ En complément à la mammographie et à l'échographie.

Cependant il s'agit d'un examen coûteux, peu spécifique en matière de cancer du sein.

les différentes techniques d'imageries du sein, ainsi que leurs sensibilité spécificité et limitations sont résumés dans la figure suivante : (Figure 61)

Type	Use	Sensitivity *	Specificity *	limitations	Time
Mammography	Mass screening. Image bone, soft tissue and blood vessels all at the same time. Shadowing due to dense tissues	67.8%	75.0%	Ionizing radiation, low sensitivity and specificity, sensitivity drops with tissue density increases	few seconds
Ultrasound	Evaluate lumps found in mammography; Not suitable for bony structures	83.0%	34.0%	Low sensitivity; experienced operator is required during examination; low resolution image;	10–20 min
MRI	Young women with high risk; Images small details of soft tissues	94.4%	26.4%	Some types of cancers cannot be detected such as ductal and lobular carcinoma; expensive;	40–60 min

**Figure 61 : Sensibilité et spécifié des examens paracliniques dans le diagnostic du cancer du sein (65)**

### 2.3. Diagnostic anatomopathologique :

#### a. Types histologiques :

La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS 2019.

Les tumeurs épithéliales constituent la majorité des tumeurs malignes du sein.

Les tumeurs malignes non épithéliales sont très rare et ne constituent que moins de 1% de l'ensemble du tumeurs malignes du sein.

Reclassement d'entités (classées en variantes de NST)

- Carcinome avec faits médullaires
- Carcinome à différenciation neuroendocrine
- Formes exceptionnellement rares (sébacé, oncocytaire, riche en lipides, à cellules claires)

Sous-types spéciaux

- Lobulaire
- Tubuleux
- Cribriforme
- Mucineux
- *Cystadénocarcinome mucineux*
- Micropapillaire
- Avec différenciation apocrine
- Métaplasique

Regroupement d'entités

-Tumeurs papillaires

- Papillome
- Carcinome in situ papillaire
- Carcinome papillaire encapsulé
- Carcinome papillaire solide (in situ et infiltrant)
- Carcinome papillaire infiltrant

-Tumeurs neuroendocrines (diffuses)

- Tumeur neuroendocrine (bien différenciée, bas grade)
- Carcinome neuroendocrine (haut grade)

-Groupe des tumeurs rares et de type salivaire

- Carcinome à cellules acineuses
- Adénoïde kystique
- Sécrétant
- Mucoépidermoïde
- Adénocarcinome polymorphe
- *Carcinome à cellules hautes avec polarité inversée*

**Figure 62 :** Types histologiques selon OMS 2019 (68)




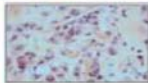

## WHO classification of epithelial tumours of the breast

<b>Benign epithelial proliferations and precursors</b>		<b>Invasive breast carcinoma</b>	
	Usual ductal hyperplasia	8500/3	Infiltrating duct carcinoma NOS
	Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia	8290/3	Oncocytic carcinoma
	Atypical ductal hyperplasia	8314/3	Lipid-rich carcinoma
		8315/3	Glycogen-rich carcinoma
<b>Adenosis and benign sclerosing lesions</b>		8410/3	Sebaceous carcinoma
	Sclerosing adenosis	8520/3	Lobular carcinoma NOS
8401/0	Apocrine adenoma	8211/3	Tubular carcinoma
	Microglandular adenosis	8201/3	Cribiform carcinoma NOS
	Radial scar / complex sclerosing lesion	8480/3	Mucinous adenocarcinoma
<b>Adenomas</b>		8470/3	Mucinous cystadenocarcinoma NOS
8211/0	Tubular adenoma NOS	8507/3	Invasive micropapillary carcinoma of breast
8204/0	Lactating adenoma	8401/3	Apocrine adenocarcinoma
8503/0	Duct adenoma NOS	8575/3	Metaplastic carcinoma NOS
<b>Epithelial-myoepithelial tumours</b>		<b>Rare and salivary gland-type tumours</b>	
8940/0	Pleomorphic adenoma	8550/3	Acinar cell carcinoma
8983/0	Adenomyoepithelioma NOS	8200/3	Adenoid cystic carcinoma
8983/3	Adenomyoepithelioma with carcinoma		Classic adenoid cystic carcinoma
8562/3	Epithelial-myoepithelial carcinoma		Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma
			Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation
<b>Papillary neoplasms</b>		8502/3	Secretory carcinoma
8503/0	Intraductal papilloma	8430/3	Mucocystic carcinoma
8503/2	Ductal carcinoma in situ, papillary	8525/3	Polymorphous adenocarcinoma
8504/2	Encapsulated papillary carcinoma	8509/3	Tall cell carcinoma with reversed polarity
8504/3	Encapsulated papillary carcinoma with invasion	<b>Neuroendocrine neoplasms</b>	
8509/2	Solid papillary carcinoma in situ	8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
8509/3	Solid papillary carcinoma with invasion	8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
8503/3	Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion	8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
		8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
		8041/3	Neuroendocrine carcinoma, small cell
		8013/3	Neuroendocrine carcinoma, large cell
<b>Non-invasive lobular neoplasia</b>			
	Atypical lobular hyperplasia		
8520/2	Lobular carcinoma in situ NOS		
	Classic lobular carcinoma in situ		
	Florid lobular carcinoma in situ		
8519/2	Lobular carcinoma in situ, pleomorphic		
<b>Ductal carcinoma in situ (DCIS)</b>			
8500/2	Intraductal carcinoma, non-infiltrating, NOS		
	DCIS of low nuclear grade		
	DCIS of intermediate nuclear grade		
	DCIS of high nuclear grade		

**Figure 63** : Types histologiques selon l'OMS 2019 (68)

### b. Grades SBR:

Le grade histo-pronostique de SBR modifié par Elston et Ellis(c) est le grade le plus utilisé. Il prend en considération trois critères histologiques : la différenciation architecturale, le pléomorphisme nucléaire et le nombre de mitoses (69). (Figure 64)

<b>Différenciation architecturale</b>	<b>Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur</b>	
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
<b>Pléomorphisme nucléaire</b>	<b>Atypies nucléaires</b>	
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
<b>Mitoses</b>	<b>Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)</b>	
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
<b>Grade histopronostique</b>	<b>Score total obtenu en additionnant les 3 items</b>	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

**Figure 64 : Grades de SBR (69)**

### c. Immunohistochimie :

#### c.1. Récepteurs hormonaux (70):

L'évaluation du statut des récepteurs hormonaux (RE/RP) reste primordiale chez les patientes nouvellement diagnostiquées de cancer du sein.

Leur positivité est associée à une bonne réponse à l'hormonothérapie et également une plus longue survie (73).

Selon les dernières recommandations de l'ASCO, les récepteurs hormonaux sont considérés + à partir de 1% (72).

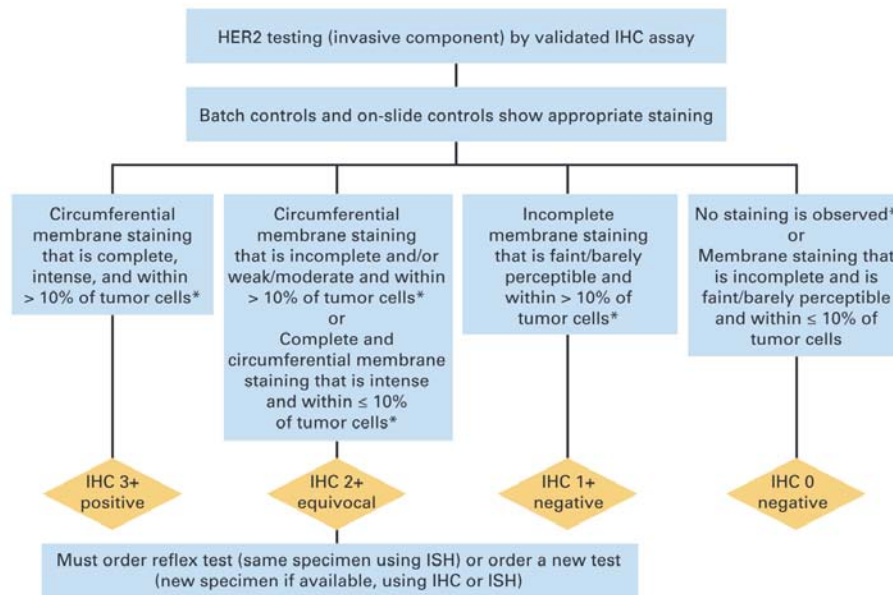
Cependant plusieurs études suggèrent que les tumeurs expriment des RH entre 1% et 9% sont similaires au tumeurs RH- (75).

#### c.2. Statut HER :

L'intérêt clinique principal de la mesure du récepteur HER2 est pour prédire la réponse aux thérapie ciblées anti-HER2 (72).

Il existe deux manières pour mesurer l'expression HER2 des cellules tumorales : (Figure 65)

- ❖ Immunohistochimie.
- ❖ Hybridation fluorescente in situ (Fish)



**Figure 65 : Algorithme d'évaluation HER2 (74)**

### *c.3. Indice de prolifération KI67 :*

L'indice de prolifération est l'un des éléments pronostics majeurs et prédictifs de réponse au traitement par chimiothérapie (75).

### *c.4. Les différents sous-types histologiques :*

La 8ème édition de l'American Joint Comitee on Cancer, quant à elle, se base sur une classification en quatre sous-types moléculaires (76) :

- ❖ **Luminal A** : Les tumeurs sont RH+/HER2- et expriment fortement les RE/RP. Leur taux de prolifération est faible avec un pourcentage de Ki67 bas et un index mitotique peu élevé. Elles sont les plus fréquentes avec une bonne réponse à l'hormonothérapie.
- ❖ **Luminal B** : Les tumeurs sont soit RH+/HER2-, soit RH+/HER2+ et expriment faiblement les RE/RP avec un indice de prolifération élevé. Moins fréquente que le type luminal A mais de pronostic moins bon.

- ❖ **Her2-like ou HER2 positive** : Les tumeurs sont soit HER2+/RH- et un indice de prolifération généralement élevé. Ces tumeurs sont moins fréquentes que les tumeurs lumineales mais de pronostic plus faible.
- ❖ **Triple-négative** : Les tumeurs sont RH-/HER2-.

#### **2.4. Classification TNM (8ème édition AJCC 2017) (77)**

La classification TNM comprend 3 paramètres :

##### **a. La taille tumorale**

**Table 1: Primary Tumor Anatomic Staging: Clinical and Pathologic**

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget disease not associated with invasive carcinoma or DCIS
T1	Tumor size $\leq$ 20 mm
T1mi	Tumor size $\leq$ 1 mm
T1a	Tumor size $>$ 1 mm but $\leq$ 5 mm
T1b	Tumor size $>$ 5 mm but $\leq$ 10 mm
T1c	Tumor size $>$ 10 mm but $\leq$ 20 mm
T2	Tumor size $>$ 20 mm but $\leq$ 50 mm
T3	Tumor size $>$ 50 mm
T4	Tumor with direct extension to the chest wall and/or the skin with macroscopic changes
T4a	Tumor with chest wall invasion
T4b	Tumor with macroscopic skin changes including ulceration and/or satellite skin nodules and/or edema
T4c	Tumor with criteria of both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

**Figure 67 : Critère T de la classification TNM (77)**

**b. Le statut ganglionnaire**

**Table 2: Clinical Anatomic Regional Lymph Node Staging**

cN Category	cN Criteria
cNX	Regional nodes cannot be assessed (previously removed)
cN0	No regional nodal metastases
cN1	Metastases to movable ipsilateral level I and/or level II axillary nodes
cN1mi	Micrometastases
cN2	Metastases to fixed or matted ipsilateral level I and/or level II axillary nodes; or metastases to ipsilateral internal mammary nodes without axillary metastases
cN2a	Metastases to fixed or matted ipsilateral level I and/or level II axillary nodes
cN2b	Metastases to ipsilateral internal mammary nodes without axillary metastases
cN3	Metastases to ipsilateral level III axillary nodes with or without level I and/or level II axillary metastases; or metastases to ipsilateral internal mammary nodes with level I and/or level II axillary metastases; or metastases to ipsilateral supraclavicular nodes
cN3a	Metastases to ipsilateral level III axillary nodes with or without level I and/or level II axillary metastases
cN3b	Metastases to ipsilateral internal mammary nodes with level I and/or level II axillary metastases
cN3c	Metastases to ipsilateral supraclavicular nodes

**Figure 68 : Critère N de la classification TNM (77)**

**c. La présence ou non de métastases**

**Table 3: Distant Metastases: Anatomic Staging (Clinical and Pathologic)**

M Category	M Criteria
M0	No clinical or imaging evidence of distant metastases
cM0(i+)	No clinical or imaging evidence of distant metastases, but with tumor cells or deposits measuring $\leq 0.2$ mm detected in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in the absence of clinical signs and symptoms of metastases
cM1	Distant metastases on the basis of clinical or imaging findings
pM1	Histologically proven distant metastases in solid organs; or, if in nonregional nodes, metastases measuring $>0.2$ mm

**Figure 69 : Critère M de la classification TNM (77)**

En termes des caractéristiques tumorales selon la classification TNM, une stadification globale de la tumeur allant de 1 à 4 peut être établie.

**Table 4: Anatomic Staging Summary**

Stage	TNM
Stage 0	Tis, N0, M0
Stage IA	T1, N0, M0
Stage IB	T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0
Stage IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
Stage IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Stage IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Stage IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Stage IIIC	Any T, N3, M0
Stage IV	Any T, Any N, M1

**Figure 70 : Stadification de la tumeur en fonction de la classification TNM (77)**

### 3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de cancer, ainsi que tous changements significatifs de l'orientation thérapeutique, sont décidées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence de médecins de spécialités différentes (oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomo-pathologistes).

L'objectif de ces RCP est de proposer une solution thérapeutique personnalisée et adaptée à chaque patient tout en préservant leur qualité de vie.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein prend en compte les caractéristiques cliniques et biologiques de la patiente mais surtout les propriétés anatomopathologiques de la

tumeur. En effet, la prise en charge varie en fonction des caractéristiques histologiques de la tumeur et du stade de la maladie.

Elle a connu un progrès important ces dernières années et ne cessent de progresser.

### **3.1. Traitements locaux**

#### **a. La chirurgie**

En fonction de la taille tumorale, de la multi-focalité de la tumeur, une contre-indication quelconque ou encore du choix de la patiente, deux types de chirurgie mammaire peuvent être proposés (78) :

- **Chirurgie conservatrice** : Tumorectomie, consiste à réséquer uniquement la tumeur. Elle est réalisée de manière préférentielle lorsqu'il s'agit d'une lésion unique et de petite taille et permet notamment une conservation du sein qui reste un critère esthétique important pour la patiente.
- **Chirurgie radicale** : consiste à pratiquer une résection complète du sein et indiqué dans les cas suivants :
  - Lésions multiples ne permettant pas une exérèse monobloc avec résultat cosmétique satisfaisant.
  - Lésion unique avec volume tumoral rapporté au volume sein ne permettant pas un traitement conservateur avec un résultat esthétique satisfaisant et des marges saines.
  - En cas de cancer initialement inflammatoire, après traitement néo adjuvant, quelle que soit la réponse.
  - Si la patiente ne souhaite pas conserver son sein ou refuse la radiothérapie après information éclairée.

Le curage axillaire est réalisé d'emblée dans les situations suivantes (79) :

- T3-T4

- cN1 confirmé en échographie avec si possible une confirmation histologique (biopsie ou cytoponction).

Sinon, la technique du ganglion sentinelle est indiquée. Et peut donc poser l'indication d'un curage ganglionnaire en fonction des résultats :

- Si plus de 2 ganglions macro métastatiques (>2mm)
- En cas de rupture capsulaire

#### **b. La radiothérapie**

La radiothérapie a pour but principal la diminution des récives locorégionales et d'améliorer la survie.

Elle peut être réalisée sur le lit tumoral (irradiation pariétale) ou sur les chaînes ganglionnaires (irradiation ganglionnaire).

##### ***b.1. Irradiation pariétale après chirurgie conservatrice***

L'irradiation du sein est systématique.

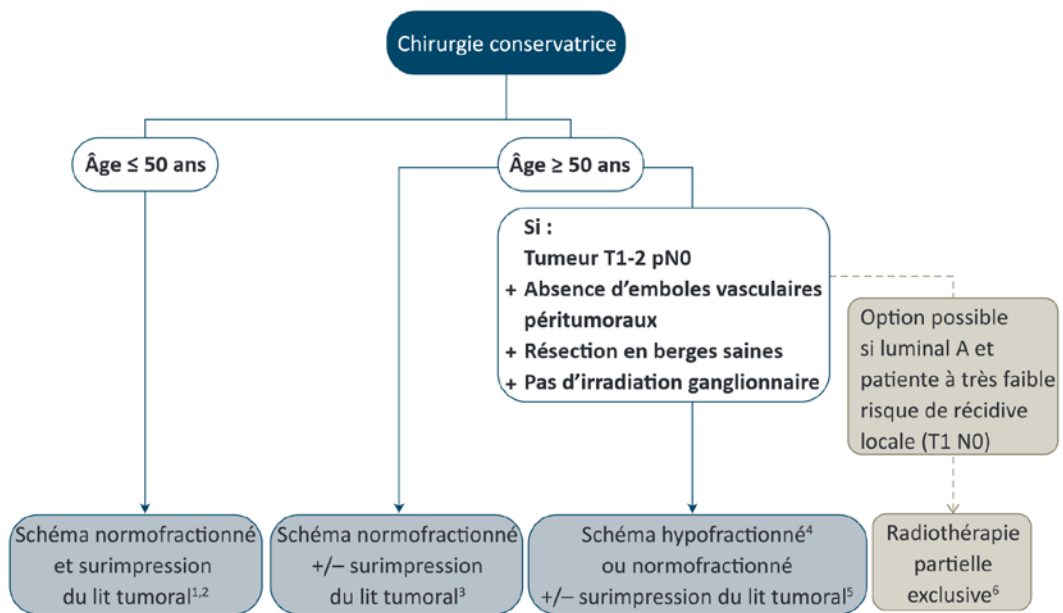
Un schéma hypo fractionné est de plus en plus recommandé soit 40,5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines (STARTB) ou 42,5 Gy en 16 fractions de 2,65 Gy sur 22 jours (Whelan)

Un schéma normo fractionné (50 Gy en 25 fractions) Ce schéma reste la recommandation si chimiothérapie concomitante ou radiothérapie pré opératoire avant mammectomie et reconstruction immédiate et après reconstruction immédiate.

Une surimpression du lit tumoral est indiquée quelle que soit la taille tumorale :

- A partir de 50 ans, la surimpression peut être optionnelle sauf si présence d'un de ces facteurs de risque : atteinte des berges, récepteurs hormonaux négatifs, embolies vasculaires, atteinte ganglionnaire axillaire, grade III, Her 2 +++, Ki 67 élevé.



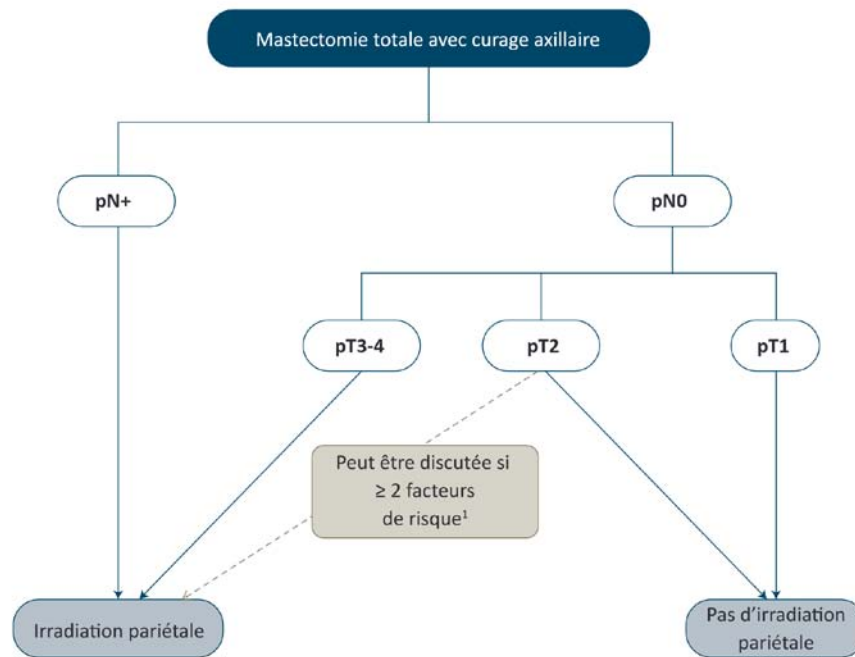


**Figure 71** : Radiothérapie après chirurgie conservatrice (80)

### *b.2. Irradiation pariétale après chirurgie radicale*

Elle est indiquée dans les cas suivant :

- N+ macro métastatique
- T ≥ 5cm
- T4
- Atteinte du muscle grand pectoral
- Pour les tumeurs > 2cm : Association d'au moins 1 facteur de risque parmi : Age < 40 ans, embolies vasculaires, Grade III, triple négatif, Her2+.



**Figure 72 : Radiothérapie pariétale après chirurgie radicale (80)**

### *b.3. Irradiation ganglionnaire*

**Après curage ganglionnaire** : l'irradiation ganglionnaire est toujours indiquée sauf en cas de N0.

**Sans curage ganglionnaire** : l'irradiation ganglionnaire est systématique.

## **3.2. Traitements systémiques**

### **a. Chimiothérapie (81)**

Les protocoles de chimiothérapie dans les tumeurs du sein associent différents types de molécules anti-cancéreuses afin d'avoir une meilleure efficacité.

La chimiothérapie est indiquée en fonction de :

- ❖ La taille tumorale
- ❖ Grade SBR
- ❖ Statut des récepteurs hormonaux

- ❖ Statut HER
- ❖ Indice de prolifération (KI67)
- ❖ Le statut ganglionnaire
- ❖ Les embolies vasculaires

Le protocole de chimiothérapie de base de 1<sup>ère</sup> ligne est 3 FEC- taxotère, 3 cycles d'association de 3 molécules (5-fluorouracile, Epirubicine et Cyclophosphamide) suivi de 3 cycle de Docetaxel.

D'autres protocoles peuvent être utilisés comme le protocole AC à base doxorubicine et de cyclophosphamide suivi d'un protocole à base de taxanes.

Breast	AC: cyclophosphamide, doxorubicin AC-T: cyclophosphamide, doxorubicin, taxane CAF: cyclophosphamide, doxorubicin, 5-FU CMF: cyclophosphamide, 5-FU, methotrexate FEC: cyclophosphamide, epirubicin, 5-FU Other agents: capecitabine, carboplatin, cisplatin, gemcitabine, mitomycin C, mitoxantrone, paclitaxel, vinblastine, vincristine, vinorelbine Receptor-specific therapy: lapatinib, tamoxifen, trastuzumab TAC: cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin TC: cyclophosphamide, docetaxel
--------	---

**Figure 73 :** Différents protocoles de chimiothérapie du cancer du sein

#### **b. Hormonothérapie (82)**

L'hormonothérapie est un traitement systémique qui consiste à inhiber les hormones féminines qui favorisent la croissance des cellules du cancer du sein, à savoir, l'œstrogène et la progestérone.

Il existe 2 types d'hormonothérapie :

##### *b.1. Les anti-œstrogènes :*

Nous retrouvons en chef de file, le tamoxifène.

Il s'agit d'un ligand non stéroïdien qui présente à la fois une activité antagoniste sur la glande mammaire mais aussi une activité dite agoniste sur d'autres tissus, bénéfique au niveau de l'os et du tissu cardio-vasculaire mais délétère au niveau de l'endomètre.

Administré per os à dose de 20mg/j pour une durée de 5 ans qui peut même s'étendre jusqu'à 10 ans.

La recherche d'antagonistes purs dénués de tout effet agoniste sur l'endomètre a conduit à la découverte des SERDs dont le chef de file est le fulvestrant (Faslodex®), n'entraînant donc pas d'effet agoniste des oestrogènes au niveau génomique.

Il est indiqué dans le traitement des tumeurs hormonodépendantes localement avancées ou métastatique.

### *b.2. Les anti-aromatase :*

Ils inhibent l'aromatase, enzyme responsable de la synthèse d'œstrogène à partir d'androgène et réduit donc la production des œstrogène au niveau périphérique (en particulier au niveau tumoral).

Leur utilisation est réservée uniquement à la femme ménopausée.

Il existe 2 types d'anti-aromatase dans le cancer du sein :

- **Inhibiteur stéroïdien irréversible** : exemestane.
- **Inhibiteur non stéroïdien réversible** : létrozole et anastrozole.

L'anastrozole et le létrozole sont actuellement prescrits en première intention pendant 5 ans dans le traitement du cancer du sein RE+ chez les femmes ménopausées en situation adjuvante.

Quant à l'exémestane, son utilisation après 2 ou 3 ans de Tam, est plus efficace que le Tam seul pendant 5 ans en situation adjuvante.

Comparé au Tam, les IAs ont un profil de toxicités différent avec un plus faible risque de développer un cancer de l'endomètre et des évènements thromboemboliques. Cependant, les effets à long terme sur l'os, les pathologies cardiovasculaires.

**c. Thérapies ciblées (82)**

Les thérapies ciblées possèdent une action spécifique et ciblée sur un ou plusieurs mécanismes des cellules cancéreuses limitant ainsi leur prolifération.

Leur action ciblée limite ainsi les effets secondaires.

Plusieurs molécules existent dont 2 sont majoritairement utilisés dans le cancer du sein HER+ en association à la chimiothérapie :

❖ **Trastuzumab (HERCEPTIN)** : sa toxicité peut être cardiaque nécessitant ainsi un monitoring régulier de la fonction cardiaque.

❖ **Pertuzumab (PERJETA)**.

En situation néoadjuvante comme adjuvante, le protocole le plus utilisé pour le cancer du sein HER2 positif précoce, repose sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes, associée à une thérapie ciblée par trastuzumab.

Dans le cancer du sein métastatique HER2 positif, il est primordial de maintenir une action anti-HER2 quelle que soit la ligne de traitement. En première ligne du cancer du sein métastatique, en cas de surexpression du HER2, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de taxane en association au Trastuzumab (HERCEPTIN) et au Pertuzumab (PERJETA).

## DISCUSSION DES RÉSULTATS

### I. Statut du bilan phosphocalcique

#### 1. Prévalence du déficit en vitamine D

D'après nos données, 83% des patientes de notre étude avaient des concentrations de la vitamine D en dessous de la normal dont 20% avaient un déficit de la vitamine D et 63% avaient un statut insuffisant de la vitamine D, avec une concentration médiane à 19.71 ng/ml.

**Alco et Al (83)** : 25% et 45% des patientes avaient un déficit (<10.0 ng/mL) et une insuffisance (10 – 25 ng/ml) des concentrations sériques de la vitamine D respectivement avec une médiane à 19.76 ng/ml.

**Yao et Al (84)** : dans cette étude, la concentration médiane de la vitamine D était 22.8 ng/ml, ainsi que 25.8% avaient un déficit (soit 25-OH-D <20.0 ng/mL) , 35.7% avaient une insuffisance ( soit 20.0–29.9 ng/mL ) et 38.5% avaient des concentrations sériques normales de la vitamine D.

**Hatse et Al (85)** : ont retrouvé une concentration médiane de la vitamine D à 27.1 ng/ml . 35.9% avaient des concentrations sériques normales contre 32.4% et 31.7% avaient respectivement un déficit (soit <20.0 ng/mL) et une insuffisance (soit 20.0–29.9 ng/mL).

**Viala et Al (86)** : la concentration médiane de la vitamine D retrouvée dans cette étude était 20.7 ng/ml .

19.5% des patientes avaient un statut normal de la vitamine D contre 80.5% qui avaient soit un déficit ou une insuffisance.

La définition d'un statut déficitaire de la vitamine D différent selon les études, ce qui pourraient expliquer cette différence retrouvée.

En ce qui concerne notre étude, on a considéré :

- ❖ Déficit de la vitamine D : <10.0 ng/ML.
- ❖ Insuffisance de la vitamine D : 10–30 ng/ml.

**Tableau XIV : Concentration médiane et prévalence du déficit de la vitamine D**

Étude	Effectif	Concentration médiane de la 25-OH-D (ng/ml)	Statut de la vitamine D		
			Déficit	Insuffisance	Normal
Alco et Al (Turquie)	186 patientes	19.76	25%	45%	30%
Yao et Al (USA)	579 patientes	22.8	25.8%	35.7%	38.5%
Hatse et Al (Belgique)	1800 patientes	27.1	32.4%	31.7%	35.9%
Viala et Al (France)	82 patientes	20.7	80.5%		19.5%
Notre étude	54 patientes	19.71	20%	63%	17%

## 2. Prévalence du trouble de Calcium

D'après nos données, 65% des patientes de notre série avaient des concentrations sériques du calcium total normal et 35% avaient une hypocalcémie avec une médiane à 2.23 mmol/l.

**Abdelgawad et Al (87)** : on retrouve dans cette étude 46% avaient une calcémie totale normale, 3% avaient une hypercalcémie et 51% avaient une hypocalcémie, avec une concentration médiane du calcium total à 2.2 mmol/l.

**Custódio et Al (88)** : la concentration médiane du calcium total de cette étude était 2.34 mmol/l

**Almquist et Al (89)** : la calcémie totale moyenne dans cette étude était 2.38 mmol/l.

**Viala et Al (86)** : 91% des patientes avaient des valeurs de calcémie totale normales avec une moyenne à 2.39 mmol/l.

**Tableau XV : Calcémie totale moyenne et prévalence de l'hypocalcémie**

Étude	Effectif	Calcémie Totale moyenne (mmol/l)	Statut de la calcémie		
			Hypo	Normo	Hyper
Custódio et Al (Brazil)	89 patientes	2.34	-	-	-
Almquist et Al (Suède)	764 patientes	2.38	-	-	-
Abdelgawad et Al (Egypte)	98 patientes	2.2	46%	51%	3%
Viala et Al (France)	80 patientes	2.39	-	91%	-
Notre étude	54 patientes	2.23	35%	65%	0%

### 3. Prévalence du trouble de phosphate

D'après nos données, toutes les patientes de notre série avaient une concentration sérique en phosphore normal avec une moyenne à 1.13 mmol/l.

**Abdelgawad et Al (87)** : cette étude trouve un déficit en phosphore chez 8% des patientes, 17% d'hyperphosphatémie et une phosphatémie normal chez 75% des patientes avec une concentration moyenne à 1.22 mmol/l.

**Oliveira et Al (90)** : cette étude a retrouvé une concentration sérique moyenne du phosphore à 1.19 mmol/l .

**Viala et Al (86)** : 90% des patientes de cette étude avaient des concentrations sérique du phosphore normales avec une moyenne à 1.1 mmol/l.



**Tableau XVI : Concentration moyenne du phosphore et prévalence des troubles de phosphore**

Étude	Effectif	Phosphorémie moyenne (mmol/l)	Statut de la Phosphorémie		
			Hypo	Normo	Hyper
Abdelgawad et Al (Egypte)	98 patientes	1.23	8%	85%	17%
Viala et Al (France)	76 patientes	1.1	-	90%	-
Oliveira et Al (Brazil)	256 patientes	1.19	-	-	-
Notre étude	54 patientes	1.13	0%	100%	0%

## II. Corrélation entre la vitamine D et les différents paramètres étudiés

### 1. 25-OH-D et caractéristiques cliniques des patientes

#### 1.1. Âge

D'après nos données, nous avons relevé une concentration moyenne de la vitamine D à 27.98 ng/ml chez les patientes âgées de moins de 50 ans comparativement à celles dont l'âge est supérieur ou égale à 50 ans dont la concentration moyenne de la vitamine D était 17.79 ng/ml

Cependant cette différence est statistiquement non significative avec une valeur **P=0.743**.

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature :

**Alco et Al (83)** : étude observationnelle réalisée en Turquie comprenant 186 patientes atteintes de cancer du sein montre également aucune corrélation statistiquement significative entre les concentrations sériques de la vitamine D et l'âge des patientes avec une valeur **P=0.632**.

**Custodio et Al (88)** : étude de cohorte prospective réalisée en Brésil comprenant 89 patientes ne montre également aucune différence statistiquement significative des concentrations sériques de la vitamine D par rapport à l'âge avec une valeur **P=0.470**.

**Kim et Al (91)** : étude observationnelle réalisée en Corée du Sud sur 374 patientes atteintes de cancer du sein montre également aucune corrélation statistiquement significative entre les concentrations sériques de la vitamine D et l'âge des patientes avec une valeur **P=0.334**.

**Yao et Al (84)** : : étude cas témoin réalisée en USA sur 579 patientes atteintes de cancer du sein montre également aucune corrélation statistiquement significative entre les concentrations sériques de la vitamine D et l'âge des patientes avec une valeur **P=0.560**.

**Puspitaningtyas et Al (92)** : étude de cohorte prospective réalisée en Indonésie comprenant 135 patientes atteintes de cancer du sein a montré qu'il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre la concentration moyenne de vitamine D et l'âge avec une valeur **P=0.266**.

**Tableau XVII : Association entre l'âge et les concentrations sanguines de la vitamine D**

Auteur	Pays/année	Valeur P
Notre étude	Maroc/2023	0.743
Alco et Al	Turquie/2014	0.632
Custodio et Al	Brésil/2022	0.470
Yao et Al	USA/2011	0.560
Kim et Al	Corée du Sud/2018	0.334
Puspitaningtyas et Al	Indonésie/2022	0.266
Viala et Al	France/2021	0.6

### **1.2. Statut hormonal**

D'après nos données, nous avons relevé une concentration moyenne de la vitamine D à 17.43 ng/ml chez les patientes ménopausées comparativement à celles toujours en activité génitale dont la concentration moyenne de la vitamine D était 28.62 ng/ml.

Cependant cette différence est statistiquement non significative avec une valeur **P=0.639**

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature :

**Alco et Al (83)** : étude observationnelle réalisée en Turquie comprenant 186 patientes atteintes de cancer du sein montre également aucune corrélation statistiquement significative entre les concentrations sériques de la vitamine D et le statut hormonal des patientes avec une valeur **P=0.943**.

**Ismail et Al (93)** : : étude observationnelle réalisée en Egypte comprenant 50 patientes atteintes de cancer du sein montre également aucune corrélation statistiquement significative entre les concentrations sériques de la vitamine D et le statut hormonal des patientes avec une valeur **P=0.529**.

**Puspitaningtyas et Al (92)** : aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvé entre les patientes en activité génitale ou ménopausées avec une valeur **P = 0.317**.

**Viala et Al (86)** : étude observationnelle comprenant 82 patientes atteintes de cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante montre également aucun rapport statistiquement significative des concentrations sériques de la vitamine D par rapport au statut hormonal avec une valeur **P=0.6**.

**Tableau XVIII : Association entre le statut hormonal et les concentrations sanguines de la vitamine D**

Auteur	Pays/année	Valeur P
Notre étude	Maroc/2023	0.639
Alco et Al	Turquie/2014	0.943
Ismail et Al	Egypt/2018	0.529
Puspitaningtyas et Al	Indonésie/2022	0.317
Viala et Al	France/2021	0.6

### **1.3. Indice de masse corporel**

D'après nos données, nous avons relevé une concentration moyenne de la vitamine D à 20.03 ng/ml chez les patientes avec un IMC inférieur 25 comparativement à celles avec un IMC supérieur ou égal à 25 dont la concentration moyenne de la vitamine D était 19.34 ng/ml.

Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur **P=0.126**.

Nos résultats différents de ceux de la littérature :

**Kim et Al (94)** : cette étude montre que des concentrations plus élevées de la vitamine sont rapporté chez les patientes dont l'IMC est bas avec une valeur **P= 0.005**.

**Alco et Al (83)** : cette étude montre également que les patientes dont l'IMC est bas ont des concentrations de vitamine D plus élevées que celle en surpoids avec une valeur **P=0.042**.

**Yao et Al (84)** : cette étude montre que Les concentrations circulantes de 25OHD étaient inversement associées à l'IMC avec une valeur **P= 0.001**.

**Hatse et Al (85)** : étude réalisée en Belgique comprenant 1800 patientes trouve qu'il existe une relation statistiquement significative entre l'IMC et les concentrations sériques de la vitamine D. les patientes en surpoids ont des concentrations de la vitamine D plus basses que les patientes maigres avec une valeur **P < 0.0001**.

**Puspitaningtyas et Al (92)** : aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvé entre l'IMC et les concentrations sériques de la vitamine D avec une valeur **P = 0.336**.

**Viala et AL (86)** : étude observationnelle réalisée à Canada comprenant 82 patientes atteintes de cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante montre également aucun rapport statistiquement significative des concentrations sériques de la vitamine D par rapport à l'IMC avec une valeur **P=0.6**.

**Tableau XIX : Association entre l'IMC et les concentrations sanguines de la vitamine D**

Auteur	Pays/année	Valeur P
Notre étude	Maroc/2023	0.126
Alco et Al	Turquie/2014	<b>0.042</b>
Hatse et Al	Belgique/2012	<b>0.0001</b>
Yao et Al	USA/2011	<b>0.001</b>
Kim et Al	Corée du Sud/2014	<b>0.005</b>
Puspitaningtyas et Al	Indonésie/2022	0.336
Viala et Al	France/2022	0.6

## **2. Bilan phosphocalcique et caractéristiques de la tumeur**

### **2.1. Taille tumorale**

D'après nos données, nous avons relevé des concentration sériques moyennes de la vitamine D à 20.22 ng/ml chez les patientes ayant des tumeurs T1/T2 contre 17.48 ng/ml chez celles ayant des tumeurs T3/T4.

Cependant cette différence n'est statistiquement pas significative (valeur **P = 0.371**)

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature :

**Kim et Al (94)** : cette étude montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les concentration sériques de la vitamine D par rapport à la taille tumorale avec une valeur **P= 0.510**.

**Heiranizadeh et Al (95)** : cette étude montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les concentration sériques de la vitamine D par rapport à la taille tumorale avec une valeur **P= 0.740**.

**Shahrzad et Al (96)** : cette étude montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les concentration sériques de la vitamine D par rapport à la taille tumorale avec une valeur **P= 0.204**.

**Puspitaningtyas et Al (92)** : cette étude montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les concentration sériques de la vitamine D par rapport à la taille tumorale avec une valeur **P= 0.149**.

**Hatse et Al (85)** : cette étude montre que la taille tumorale était inversement lié aux concentrations sériques de la vitamine D avec une valeur **P=0.006**.

**Kanstrup et Al (97)** : les concentrations sériques de la vitamine D étaient plus basses chez les patientes ayant des tumeurs de petite taille par rapport à celles dont la taille tumorale était plus importante avec une valeur **P=0.001**.

**Tableau XX : Association entre la taille tumorale et les concentrations sanguines de la vitamine D**

Auteur	Pays/année	Valeur P
Notre étude	Maroc/2023	0.371
Kim et Al	Corée du Sud/2014	0.510
Heiranizadeh	Iran/2022	0.740
Shahrazad et Al	Iran/2022	0.204
Puspitaningtyas et Al	Indonésie/2022	0.149
Hatze et Al	Belgique/2012	<b>0.006</b>
Kanstrup et Al	Denmark/2019	<b>0.001</b>

## **2.2. Statut ganglionnaire**

D'après nos données, nous avons relevé des concentrations sériques moyennes de la vitamine D à 21.39 ng/ml chez les patientes ayant des tumeurs N0 contre 17.77 ng/ml chez les celle ayant des tumeurs N+.

Cependant cette différence n'est statistiquement pas significative (valeur **P = 0.320**)

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature :

**Kim et Al (94)** : cette étude montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les concentration sériques de la vitamine D par rapport à l'invasion ganglionnaire avec une valeur **P= 0.609**.

**Shahrzad et Al (96)** : cette étude montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les concentration sériques de la vitamine D par rapport à l'invasion ganglionnaire avec une valeur **P= 0.917**.

**Kanstrup et Al (97)** : cette étude montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les concentration sériques de la vitamine D par rapport à l'invasion ganglionnaire avec une valeur **P= 0.91**.

**Hatse et Al (85)** : cette étude montre également qu'il n'existe pas de relation statistiquement significative entre les concentration sériques de la vitamine D par rapport à l'invasion ganglionnaire avec une valeur **P= 0.101**.

**Tableau XXI : Association entre le statut ganglionnaire et les concentrations sanguines de la vitamine D**

Auteur	Pays/année	Valeur P
Notre étude	Maroc/2023	0.371
Kim et Al	Corée du Sud/2014	0.609
Shahrazad et Al	Iran/2022	0.917
Hatze et Al	Belgique/2012	0.101
Kanstrup et Al	Denmark/2019	0.91

### **2.3. Statut métastatique**

D'après nos données, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les patientes avec des tumeurs sans métastase et sans métastase avec respectivement des concentrations moyennes de la vitamine D à 20.51 et 17.43 ng/ml et une valeur **P=0.205**.

## **3. Bilan phosphocalcique et traitement en cours**

### **3.1. Bilan phosphocalcique et hormonothérapie**

D'après nos données, la concentration moyenne des patientes sous hormonothérapie était 19.98 ng/ml contre 17.58 ng/ml chez les patients qui n'étaient pas sous hormonothérapie. Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur **P=0.297**.

**Kim et Al (94)** : cette étude ne trouve pas de différence statistiquement significative entre les concentrations sériques de la vitamine D chez les patientes sous hormonothérapie contre celle qui ne recevaient pas d'hormonothérapie avec une valeur **P=0.065**.

**Lim et Al (98)** : les patientes sous hormonothérapie adjuvante avaient des concentrations sériques de la vitamine D par rapport à celle qui n'étaient pas sous hormonothérapie avec une valeur **P=0.001**.

**Alco et Al (83)** : pas de relation statistiquement significative entre la prise d'hormonothérapie et le statut de la vitamine D avec une valeur **P=0.687**.

**Tableau XXII : Association entre l'hormonothérapie et les concentrations sanguines de la vitamine D**

Auteur	Pays/année	Valeur P
Notre étude	Maroc/2023	0.297
Kim et Al	Corée du Sud/2014	0.065
Lim et Al	Corée du Sud/2020	<b>0.001</b>
Alco et Al	Turquie/2014	0.687

### **3.2. Bilan phosphocalcique et chimiothérapie**

D'après nos données, la concentration moyenne des patientes sous hormonothérapie était 19.07 ng/ml contre 19.75 ng/ml chez les patients qui n'étaient pas sous hormonothérapie

Cette différence est statistiquement non significative avec une valeur **P=0.598**.

**Kim et Al (94)** : aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée avec une valeur **P=0.903**.

Les concentrations moyennes de la vitamine D chez les patientes sous chimiothérapie contre celles qui n'étaient pas sous chimiothérapie étaient respectivement 30.3 ng/ml et 30.4 ng/ml.

**Lim et Al (98)** : pas de différence statistiquement significative entre le statut de la vitamine D et la chimiothérapie avec une valeur **P=0.444**.

**Alco et Al (83)** : pas de différence statistiquement significative entre le statut de la vitamine D et la chimiothérapie avec une valeur **P=0.188**.

**Tableau XXIII : Association entre la chimiothérapie et les concentrations sanguines de la vitamine D**

Auteur	Pays/année	Valeur P
Notre étude	Maroc/2023	0.297
Kim et Al	Corée du Sud/2014	0.903
Lim et Al	Corée du Sud/2020	0.444
Alco et Al	Turquie/2014	0.188





*LIMITES*



Notre étude a été confrontée à une limitation liée à la taille de l'échantillon. En raison des contraintes de disponibilité des patientes et des ressources limitées, nous avons été en mesure d'inclure un nombre restreint de participantes dans notre étude.

Lors de la réalisation des prélèvements, nos patientes étaient déjà sous traitement, et nous n'avons donc pas pu obtenir les concentrations sériques du calcium, phosphore et de la vitamine D avant toute intervention thérapeutique.

Ce qui peut perturber l'association entre le bilan phosphocalcique et les données cliniques des patientes ainsi que l'agressivité de la tumeur.

Il aurait été préférable d'avoir effectué plusieurs prélèvements, le 1<sup>er</sup> au moment du diagnostic avant toute intervention thérapeutique ainsi que d'autres après prise en charge thérapeutique pour évaluer d'éventuels changements du bilan.



*CONCLUSION*



En conclusion, notre étude met en évidence une prévalence élevée du déficit en vitamine D chez les patientes atteintes de cancer du sein, ainsi qu'une incidence notable d'hypocalcémie.

Cependant nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la vitamine D et les caractéristiques thérapeutiques, cliniques ou tumorales étudiées.

Il est important de noter que notre étude présente certaines limitations, notamment la taille limitée de l'échantillon. Des études supplémentaires avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour approfondir notre compréhension des liens potentiels entre la vitamine D et le cancer du sein.

Ces résultats soulignent l'importance de la surveillance du statut phosphocalcique chez les patientes atteintes de cancer du sein et la nécessité de prendre en compte d'autres facteurs potentiels dans la prise en charge de la maladie. Une approche globale de la santé, y compris l'optimisation du statut en vitamine D, peut être bénéfique pour la santé osseuse et générale des patientes.



*ANNEXES*



## Fiche d'exploitation

Caractéristiques cliniques des patientes :

### 1. Identité

Nom/prénom	
N° de la patiente	
N° du dossier	
Age	

### 2. Les Antécédents

Antécédents Personnels	Antécédents médicaux	
	Antécédents chirurgicaux	
	Antécédents gyneco-obstétricaux	
	Prise médicamenteuse	
Antécédents Familiaux		

### 3. Statut hormonal

### 4. Indice de masse corporel

Diagnostic et caractéristiques cliniques et histologiques de la tumeur :

### 1. Diagnostic de la tumeur

Date diagnostic	
Circonstance de découverte	

### 2. Caractéristiques cliniques de la tumeur

La taille tumorale	
L'atteinte ganglionnaire	
Métastase	

### 3. Caractéristiques histologiques de la tumeur

Type histologique			
Grade SBR			
Récepteurs hormonaux	RE		RP
HER 2			
KI 67			

Prise en charge thérapeutique :

#### 1. Traitement reçus

Chirurgie	Radicale		Conservatrice	
Radiothérapie				
Chimiothérapie				
Thérapies ciblées				
Hormonothérapie	Tamoxifène :			
	Anti aromatase :			

#### 2. Traitement en cours

Chimiothérapie	
Thérapies ciblées	
Hormonothérapie	

### 3. Indications

Bilan phosphocalcique :

Date du bilan				
25-OH-D (ng/ml)				
Calcémie (mmol/l)				
Phosphorémie (mmol/L)				





*RÉSUMÉS*



## Résumé

### Titre :

Étude du métabolisme phosphocalcique chez les patientes atteintes de cancer du sein

### Mots clés :

Bilan phosphocalcique, vitamine D, cancer du sein, hormonothérapie

### Introduction :

La vitamine D et le calcium sont impliqués dans un large éventail d'activités de prolifération, d'apoptose et de signalisation cellulaire dans l'organisme. Des concentrations sous-optimales peuvent favoriser le développement d'un cancer. Le rôle du phosphate est particulièrement important dans le métabolisme du cancer.

D'autre part, les patientes atteintes de cancer du sein sont susceptibles de développer un trouble du métabolisme phosphocalcique en raison de la ménopause et de l'hormonothérapie.

Il nous a semblé convenable de faire un point sur cette association entre le cancer du sein et le métabolisme phosphocalcique et en particulier la vitamine D.

### Objectif :

Les objectifs de notre étude sont :

- Déterminer les concentrations sériques de la vitamine D, du calcium et du phosphore chez les patientes atteintes cancer du sein.
- Étudier une éventuelle association entre les perturbations du métabolisme phosphocalcique et les paramètres cliniques des patientes, l'agressivité de la tumeur ainsi que les différents traitements systémiques proposés.

### Matériel et méthodes

C'est une étude prospective transversale descriptive portant sur 54 patientes suivies pour cancer du sein au niveau du service d'oncologie médicale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 5 mois allant de novembre 2022 jusqu'au Mars 2023.

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades et lors des consultations au service d'oncologie médicale à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

Nos patientes ont bénéficié d'un bilan phosphocalcique comportant la 25-OH-D, calcium total, et le phosphore.

### **Résultats**

L'analyse du bilan phosphocalcique des patientes de notre série a révélé une prévalence élevée du déficit en vitamine D, dont seul 17% avaient des concentrations sériques normales. 20% des patientes présentaient un déficit en vitamine D (Vit D  $\leq$  10 ng/ml), ainsi que 63% avaient un statut insuffisant (soit une concentration sérique entre 10-30 ng/ml).

De plus, 35% des patientes de notre série présentaient une hypocalcémie, le reste des Patientes avaient une calcémie total normale.

Toutes nos patientes avaient une phosphorémie normale.

On n'a pas retrouvé de corrélation statistiquement significative entre les concentrations sériques moyennes de la vit D et les données cliniques des patientes, l'agressivité de la tumeur ou les traitements en cours.

### **Conclusion**

En conclusion, notre étude met en évidence une prévalence élevée du déficit en vitamine D chez les patientes atteintes de cancer du sein, ainsi qu'une incidence notable d'hypocalcémie.

Cependant nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la vitamine D et les caractéristiques thérapeutiques, cliniques ou tumorales étudiées.

Il est important de noter que notre étude présente certaines limitations, notamment la taille limitée de l'échantillon. Des études supplémentaires avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour approfondir notre compréhension des liens potentiels entre la vitamine D et le cancer du sein.

## Summary

### Title:

Study of Phospho–calcium Metabolism in Patients with Breast Cancer

### Keywords:

Phospho–calcium balance, vitamin D, breast cancer, hormone therapy

### Introduction:

Vitamin D and calcium are involved in a wide range of proliferation, apoptosis, and cellular signaling activities in the body. Suboptimal concentrations can promote cancer development. The role of phosphate is particularly important in cancer metabolism. Furthermore, patients with breast cancer are susceptible to developing phospho–calcium and bone metabolism disorders due to menopause and hormone therapy. Therefore, it is appropriate to investigate the association between breast cancer and phospho–calcium metabolism, specifically focusing on vitamin D.

### Objectives:

The objectives of our study are as follows:

- Determine the serum concentrations of vitamin D, calcium, and phosphorus in patients with breast cancer.
- Investigate any potential association between disturbances in phosphor–calcium metabolism and clinical parameters of patients, tumor aggressiveness, and various systemic treatments.

### Materials and Methods:

This is a prospective cross–sectional descriptive study involving 54 patients with breast cancer followed at the Department of Medical Oncology, Avicenna Military Hospital in Marrakech,

over a period of 5 months from November 2022 to March 2023. The studied variables were collected from patients' medical records using a predefined data collection form. Our patients underwent a phosphor–calcium assessment including 25–OH–D, total calcium, and phosphorus.

**Results:**

Analysis of the phosphor–calcium status of patients in our series revealed a high prevalence of vitamin D deficiency, of which only 17% had normal serum concentrations. 20% of patients had vitamin D deficiency (Vit D  $\leq$  10 ng/ml), while 63% had insufficient status (i.e. serum concentrations between 10–30 ng/ml).

In addition, 35% of patients in our series had hypocalcemia, while the remainder had normal total calcemia.

All our patients had normal phosphoremia.

No statistically significant correlation was found between mean serum vit D concentrations and patients' clinical data, tumor aggressiveness or current treatments.

**Conclusion:**

In conclusion, our study highlights a high prevalence of vitamin D deficiency among patients with breast cancer, as well as a notable incidence of hypocalcemia. However, we did not find a statistically significant association between vitamin D and the studied therapeutic, clinical, or tumor characteristics. It is important to note that our study has certain limitations, including a limited sample size. Further studies with larger samples are needed to deepen our understanding of the potential links between vitamin D and breast cancer.

## ص خ ل م

ن اون عل ا:

دراسة الاستقلاب الفوسفوكالسيوم في مرضى سرطان الثدي

ةيسى ئرلا تامل كل ا:

توازن الفوسفوكالسيوم، فيتامين د، سرطان الثدي، العلاج الهرموني

قمدقم:

يشارك فيتامين د والكالسيوم في مجموعة واسعة من الأنشطة المتعلقة بالانتشار والإشارة الخلوية في الجسم. يمكن أن تعزز التركيزات غير الأمثل تطور السرطان. يكون دور الفوسفات في أيض السرطان مهمًا بشكل خاص في حالة سرطان الثدي. علاوة على ذلك، فإن مرضى سرطان الثدي عرضة لتطوير اضطرابات في أيض الفوسفوكالسيوم والعظام بسبب سن اليأس والعلاج الهرموني. لذا، فمن المناسب دراسة الارتباط بين سرطان الثدي وأيض الفوسفوكالسيوم، مع التركيز بشكل خاص على فيتامين د.

فدهل ا:

أهداف دراستنا هي:

- تحديد التركيزات المصلية لفيتامين د والكالسيوم والفوسفور في مرضى سرطان الثدي .
- دراسة أي ارتباط محتمل بين اضطرابات استقلاب الفوسفوكالسيوم والمعايير السريرية للمرضى وعدوانية الورم ومختلف العلاجات النظامية المقترحة

ق رطل اوت اودال ا:

هذه دراسة وصفية مستقطبة مستقبلية تشمل 54 مريضة مصابة بسرطان الثدي تتابع في قسم الأورام السرطانية بمستشفى المختبر الطبي للجيش في مراكش، على مدى فترة 5 أشهر من نوفمبر 2022 إلى مارس 2023. تم جمع المتغيرات المدروسة من سجلات المرضى باستخدام استمارة جاهزة لجمع البيانات. استفاد مرضانا من فحص الدم لفيتامين د والكالسيوم والفوسفور.

ج ئ ات ن ل ا:

كشف تحليل حالة الفوسفوكالسيوم لدى المرضى في سلسلتنا عن ارتفاع معدل انتشار نقص فيتامين (د) ، حيث كان 17% فقط منهم يحتوي على تركيزات طبيعية في المصل. 20% من المرضى يعانون من نقص فيتامين (د) (فيتامين  $\geq 10$  نانوجرام / مل) ، بينما 63% لديهم حالة غير كافية (أي تركيزات مصل بين 10-30 نانوجرام / مل).

بالإضافة إلى ذلك، كان 35٪ من المرضى في سلسلتنا يعانون من نقص الكالسيوم في الدم، في حين أن البقية لديهم كالسيوم مصد طبيعي.

جميع مرضانا لديهم فسفور دم طبيعي.

لم يتم العثور على ارتباط ذي دلالة إحصائية بين متوسط تركيزات فيتامين د في المصل والبيانات السريرية للمرضى، أو عدوانية الورم أو العلاجات الحالية.

### قصة الـخل:

في الختام، تسلط دراستنا الضوء على انتشار عالٍ لنقص فيتامين د بين مرضى سرطان الثدي، وكذلك حدوث ملحوظ للانخفاض في مستوى الكالسيوم. ومع ذلك، لم نجد ارتباطاً ذا دلالة إحصائية بين فيتامين د والخصائص العلاجية والسريرية والورمية المدروسة. يجب ملاحظة أن دراستنا تعاني من بعض القيود، بما في ذلك حجم العينة المحدودة. يتطلب إجراء مزيد من الدراسات بعينات أكبر لتعميق فهمنا للروابط المحتملة بين فيتامين د وسرطان الثدي.



*BIBLIOGRAPHIES*





1. **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(3):209–49.
2. **Carlberg C, Velleuer E.**  
Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis.  
Biochemical Pharmacology. 2022 Feb;196:114735.
3. **de La Puente–Yagüe M, Cuadrado–Cenzual MA, Ciudad–Cabañas MJ, Hernández–Cabria M, Collado–Yurrita L.**  
Vitamin D: And its role in breast cancer.  
The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2018;34(8):423–7.
4. **Camalier CE, Young MR, Bobe G, Perella CM, Colburn NH, Beck GR.**  
Elevated phosphate activates N-ras and promotes cell transformation and skin tumorigenesis.  
Cancer Prev Res (Phila). 2010 Mar;3(3):359–70.
5. **Courbebaisse M, Souberbielle JC.**  
Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations.  
Néphrologie & Thérapeutique. 2011 Apr;7(2):118–38.
6. **Bilha SC, Branisteanu D, Buzduga C, Constantinescu D, Cianga P, Anisie E, et al.**  
Modifications in the spectrum of bone mass predictive factors with menopausal status.  
Endocrine Research. 2018 Jul 3;43(3):176–85.
7. **Vallet M, Tack I.**  
Physiologie du calcium et des phosphates.  
Revue du Rhumatisme Monographies. 2012 Sep;79(4):203–9.
8. **Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ, Klein E, Weiner S.**  
Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral.  
Biointerphases. 2006 Sep;1(3):106–11.
9. **Robertson WG, Marshall RW, Walser M.**  
Calcium Measurements in Serum and Plasma—Total and Ionized.  
CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 1979 Jan;11(3):271–304.

10. **Schulze KJ.**  
Calcium. In: Encyclopedia of Human Nutrition.  
Elsevier; 2013. p. 228–34. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123750839000349>
11. **Rajagopal S, Ponnusamy M.**  
Calcium Ion in Biological Systems. In: Calcium Signaling: From Physiology to Diseases.  
Singapore: Springer Singapore; 2017 [cited 2023 Feb 27]. p. 1–14. Available from:  
[http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-5160-9\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-5160-9_1)
12. **Wongdee K, Chanpaisaeng K, Teerapornpuntakit J, Charoenphandhu N.**  
Intestinal Calcium Absorption. In: Terjung R, editor. Comprehensive Physiology .  
1st ed. Wiley; 2021 [cited 2023 Mar 1]. p. 2047–73. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c200014>
13. **Duflos C, Bellaton C, Pansu D, Bronner F.**  
Calcium Solubility, Intestinal Sojourn Time and Paracellular Permeability Codetermine  
Passive Calcium Absorption in Rats.  
The Journal of Nutrition. 1995 Sep;125(9):2348–55.
14. **Bronner F, Pansu D.**  
Nutritional Aspects of Calcium Absorption.  
The Journal of Nutrition. 1999 Jan;129(1):9–12.
15. **Corbeels K, Verlinden L, Lannoo M, Simoens C, Matthys C, Verstuyf A, et al.**  
Thin bones: Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery.  
Bone Rep. 2018 Feb 2;8:57–63.
16. **Peacock M.**  
Calcium Metabolism in Health and Disease.  
Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010 Jan;5(Supplement\_1):S23–  
30.
17. **Blaine J, Chonchol M, Levi M.**  
Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis.  
Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015 Jul;10(7):1257–72.
18. **Peacock M.**  
Phosphate Metabolism in Health and Disease.  
Calcif Tissue Int. 2021 Jan;108(1):3–15.

19. **Marks J.**  
The role of SLC34A2 in intestinal phosphate absorption and phosphate homeostasis.  
Pflugers Arch. 2019;471(1):165–73.
20. **Dias RS, Kebreab E, Vitti DMSS, Roque AP, Bueno ICS, France J.**  
A revised model for studying phosphorus and calcium kinetics in growing sheep1.  
Journal of Animal Science. 2006 Oct 1;84(10):2787–94.
21. **Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW.**  
Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis.  
Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016 Dec;8(6):225–35.
22. **Koide M, Kobayashi Y, Yamashita T, Uehara S, Nakamura M, Hiraoka BY, et al.**  
Bone Formation Is Coupled to Resorption Via Suppression of Sclerostin Expression by Osteoclasts: BONE FORMATION COUPLED TO RESORPTION VIA SCLEROSTIN SUPPRESSION.  
J Bone Miner Res. 2017 Oct;32(10):2074–86.
23. **McDonald MM, Delgado-Calle J.**  
Sclerostin: an Emerging Target for the Treatment of Cancer-Induced Bone Disease.  
Curr Osteoporos Rep. 2017 Dec;15(6):532–41.
24. **Kemp GJ, Meyerspeer M, Moser E.**  
Absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle in vivo by <sup>31</sup>P MRS: a quantitative review.  
NMR Biomed. 2007 Oct;20(6):555–65.
25. **Pesta DH, Tsirigotis DN, Befroy DE, Caballero D, Jurczak MJ, Rahimi Y, et al.**  
Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis.  
FASEB j. 2016 Oct;30(10):3378–87.
26. **Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U.**  
The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine.  
Amino Acids. 2011;40(5):1271–96.
27. **Peacock M.**  
Hypoparathyroidism and the Kidney.  
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2018 Dec;47(4):839–53.

28. **Brown EM.**  
The Calcium–Sensing Receptor: Physiology, Pathophysiology and Car–Based Therapeutics: Physiology and pathophysiology of CaR. *Calcium Signalling and Disease* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007 [cited 2023 Mar 3]. p. 139–67. (Harris JR, Biswas BB, Quinn P, editors. *Subcellular Biochemistry*; vol. 45). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4020-6191-2\\_6](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4020-6191-2_6)
29. **Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E.**  
PTH and Vitamin D. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology*. 1st ed. Wiley; 2016. p. 561–601. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c140071>
30. **Chen RA, Goodman WG.**  
Role of the calcium–sensing receptor in parathyroid gland physiology. *American Journal of Physiology–Renal Physiology*. 2004 Jun;286(6):F1005–11.
31. **Egbuna OI, Brown EM.**  
Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium–sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):129–48.
32. **Potts JT, Gardella TJ.**  
Progress, Paradox, and Potential: Parathyroid Hormone Research over Five Decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007 Nov 1;1117(1):196–208.
33. **Sutkeviciute I, Clark LJ, White AD, Gardella TJ, Vilardaga JP.**  
PTH/PTHrP Receptor Signaling, Allosterity, and Structures. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Nov;30(11):860–74.
34. **Holick MF.**  
Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
35. **Landrier JF.**  
Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d’action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014 Dec;49(6):245–51.
36. **Le Goff C, Souberbielle JC, Delvin E, Cavalier É.**  
Vitamin D measurement: pre–analytical and analytical considerations. *Annales de biologie clinique*. 2015 Jan;73(1):79–92.

37. **Carlberg C, Seuter S.**  
A Genomic Perspective on Vitamin D Signaling.  
ANTICANCER RESEARCH. 2009;
38. **Boyan BD, Chen J, Schwartz Z.**  
Mechanism of Pdia3-dependent  $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamin D3 signaling in musculoskeletal cells.  
Steroids. 2012 Aug;77(10):892-6.
39. **Parent X, Javier RM.**  
Pièges et contraintes des dosages du calcium, des phosphates et du magnésium.  
Revue du Rhumatisme Monographies. 2012 Sep;79(4):215-20.
40. **Borle AB.**  
An overview of techniques for the measurement of calcium distribution, calcium fluxes, and cytosolic free calcium in mammalian cells.  
Environ Health Perspect. 1990 Mar;84:45-56.
41. **Houillier P, Paillard M.**  
Désordres du métabolisme du calcium et du phosphate (en dehors de l'insuffisance rénale chronique).  
EMC - Néphrologie. 2006 Jan;1(1):1-14.
42. **Iheagwara OS, Ing TS, Kjellstrand CM, Lew SQ.**  
Phosphorus, phosphorous, and phosphate: Phosphorus, phosphorous, and phosphate.  
Hemodial Int. 2013 Jan;n/a-n/a.
43. **Abourazzak FE, Khazzani H, Mansouri S, Ali S, Alla O, Allali F, et al.**  
Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte.
44. **Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M.**  
Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations.  
Steroids. 2010 Jul;75(7):477-88.
45. **Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM.**  
Accuracy of 6 Routine 25-Hydroxyvitamin D Assays: Influence of Vitamin D Binding Protein Concentration.  
Clinical Chemistry. 2012 Mar 1;58(3):543-8.

46. **Tai SSC, Bedner M, Phinney KW.**  
Development of a Candidate Reference Measurement Procedure for the Determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in Human Serum Using Isotope-Dilution Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry.  
*Anal Chem.* 2010 Mar 1;82(5):1942-8.
47. **Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P et Al.**  
La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO.  
*La Presse Médicale.* 2011 Jul;40(7-8):673-82.
48. **Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2008-2012**
49. **Benz CC.**  
Impact of aging on the biology of breast cancer.  
*Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2008 Apr;66(1):65-74.
50. **McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ.**  
Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer.  
*Cancers (Basel).* 2015 May 22;7(2):908-29.
51. **Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A.**  
Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review.  
*Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17):4287.
52. **Horn J, Åsvold BO, Opdahl S, Tretli S, Vatten LJ.**  
Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: a Norwegian cohort study.  
*Breast Cancer Res Treat.* 2013 May;139(1):237-43.
53. **Schacht DV, Yamaguchi K, Lai J, Kulkarni K, Sennett CA, Abe H.**  
Importance of a Personal History of Breast Cancer as a Risk Factor for the Development of Subsequent Breast Cancer: Results From Screening Breast MRI.  
*American Journal of Roentgenology.* 2014 Feb;202(2):289-92.
54. **Shiyanbola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, et al.**  
Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Dec;26(12):1753-60.
55. **Erol A, Ho AMC, Winham SJ, Karpyak VM.**  
Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence: Sex hormones in alcoholism.  
*Addiction Biology.* 2019 Mar;24(2):157-69.

56. **Rachdaoui N, Sarkar DK.**  
Effects of Alcohol on the Endocrine System. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*.  
2013 Sep;42(3):593–615.
57. **Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al.**  
Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009).  
*Tobacco Control*. 2011 Jan 1;20(1):e2–e2.
58. **Wang X, Hui TL, Wang MQ, Liu H, Li RY, Song ZC.**  
Body Mass Index at Diagnosis as a Prognostic Factor for Early–Stage Invasive Breast Cancer after Surgical Resection.  
*Oncol Res Treat*. 2019;42(4):190–6.
59. **Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X.**  
Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta–Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports.  
*Value in Health*. 2019 Jan;22(1):104–28.
60. **Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G.**  
Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis.  
*Cancer Epidemiol*. 2017 Jun;48:140–6.
61. **Waldman RA, Finch J, Grant–Kels JM, Stevenson C, Whitaker–Worth D.**  
Skin diseases of the breast and nipple.  
*Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019 Jun;80(6):1467–81.
62. **Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, Helvie MA, Moy L, Monsees B, et al.**  
Breast Cancer Screening for Average–Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging.  
*Journal of the American College of Radiology*. 2017 Sep;14(9):1137–43.
63. **Lee CH, Phillips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. Jordana Phillips, MD Janice S. Sung, MD John M. Lewin, MD Mary S. Newell, MD.**  
contrast enhanced mammography : a supplement to ACR BI–Rads mammography 2013  
*Journal of the American college of radiology*. 2022
64. **He Z, Chen Z, Tan M, Elingarami S, Liu Y, Li T, et al.**  
A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues. *Cell Prolif* .  
2020 Jul;53(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpr.12822>

65. **Wang L.**  
Early Diagnosis of Breast Cancer.  
Sensors. 2017 Jul 5;17(7):1572.
66. **Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE.**  
Breast Ultrasonography: State of the Art.  
Radiology. 2013 Sep;268(3):642-59.
67. **Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F.**  
Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review.  
Breast. 2022 Apr 19;64:85-99.
68. **Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al.**  
The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast.  
Histopathology. 2020 Aug;77(2):181-5.
69. **Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al.**  
Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade.  
Breast Cancer Res. 2010;12(4):207.
70. **Khoshnoud MR, Fornander T, Johansson H, Rutqvist LE.**  
Long-term pattern of disease recurrence among patients with early-stage breast cancer according to estrogen receptor status and use of adjuvant tamoxifen.  
Breast Cancer Res Treat. 2007 Nov 28;107(1):71-8.
71. **Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al.**  
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version).  
Arch Pathol Lab Med. 2010;134.
72. **Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al.**  
Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM).  
European Journal of Cancer. 2017 Apr;75:284-98.
73. **Yi M, Huo L, Koenig KB, Mittendorf EA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al.**  
Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients.  
Ann Oncol. 2014 May;25(5):1004-11.



74. **Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al.**  
Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update.  
JCO. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013.
75. **Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S.**  
Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients.  
Breast Cancer Res Treat. 2015 Oct;153(3):477-91.
76. **Johnson KS, Conant EF, Soo MS.**  
Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists.  
Journal of Breast Imaging. 2021 Jan 26;3(1):12-24.
77. **Ahmed DB, Anca DB, Cécile DBF, Françoise DCL, Agathe DC, Serge DD, et al.**  
REFERENTIEL CANCER DU SEIN INVASIF.
78. **Wöckel A, Albert US, Janni W, Scharl A, Kreienberg R, Stüber T.**  
The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer.  
Dtsch Arztebl Int. 2018 May;115(18):316-23.
79. **Friedrich M, Kühn T, Janni W, Müller V, Banys-Paluchowski M, Kolberg-Liedtke C, et al.**  
AGO Recommendations for the Surgical Therapy of the Axilla After Neoadjuvant Chemotherapy: 2021 Update.  
Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Oct 6;81(10):1112-20.
80. **Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques / Synthèse**  
Collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022
81. **Fisusi FA, Akala EO.**  
Drug Combinations in Breast Cancer Therapy.  
Pharm Nanotechnol. 2019 Sep;7(3):3-23.
82. **Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al.**  
De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017.  
Ann Oncol. 2017 Aug;28(8):1700-12.

- 83. Alco G, Igdem S, Dincer M, Ozmen V, Saglam S, Selamoglu D, et al.**  
Vitamin D Levels in Patients with Breast Cancer: Importance of Dressing Style.  
Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014 Feb 1;15(3):1357–62.
- 84. Yao S, Sucheston LE, Millen AE, Johnson CS, Trump DL, Nesline MK, et al.**  
Pretreatment Serum Concentrations of 25–Hydroxyvitamin D and Breast Cancer  
Prognostic Characteristics: A Case–Control and a Case–Series Study.  
Song Y, editor. PLoS ONE. 2011 Feb 28;6(2):e17251.
- 85. Hatse S, Lambrechts D, Verstuylf A, Smeets A, Brouwers B, Vandorpe T, et al.**  
Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics,  
disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency.  
Carcinogenesis. 2012 Jul 1;33(7):1319–26.
- 86. Viala M, Firmin N, Touraine C, Poudroux S, Metge M, Rifai L, et al.**  
Changes in vitamin D and calcium metabolism markers in patients undergoing adjuvant  
chemotherapy for breast cancer.  
BMC Cancer. 2021 Dec;21(1):815.
- 87. Abdelgawad IA, El–Mously RH, Saber MM, Mansour OA, Shouman SA.**  
Significance of serum levels of vitamin D and some related minerals in breast cancer  
patients.  
Int J Clin Exp Pathol. 2015 Apr 1;8(4):4074–82.
- 88. Custódio IDD, Nunes FSM, Lima MTM, de Carvalho KP, Alves DS, Chiaretto JF, et al.**  
Serum 25–hydroxyvitamin D and cancer–related fatigue: associations and effects on  
depression, anxiety, functional capacity and health–related quality of Life in breast cancer  
survivors during adjuvant endocrine therapy.  
BMC Cancer. 2022 Aug 6;22(1):860.
- 89. Almquist M, Bondeson AG, Bondeson L, Malm J, Manjer J.**  
Serum levels of vitamin D, PTH and calcium and breast cancer risk—a prospective nested  
case–control study.  
International Journal of Cancer. 2010;127(9):2159–68.
- 90. Oliveira Sedyama CM.**  
Lifestyle and vitamin D dosage in women with breast cancer.  
Nutr Hosp. 2016 Sep 20 ;33(5). Available from:  
<http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/584>

91. **Kim JS, Haule CC, Kim JH, Lim SM, Yoon KH, Kim JY, et al.**  
Association between Changes in Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy.  
J Breast Cancer. 2018;21(2):134.
92. **Puspitaningtyas H, Sulistyoningrum DC, Witaningrum R, Widodo I, Hardianti MS, Taroeno-Hariadi KW, et al.**  
Vitamin D status in breast cancer cases following chemotherapy: A pre and post observational study in a tertiary hospital in Yogyakarta, Indonesia.  
PLoS One. 2022 Jun 24;17(6):e0270507.
93. **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(2):571-6.
94. **Kim HJ, Koh BS, Yu JH, Lee JW, Son BH, Kim SB, et al.**  
Changes in serum hydroxyvitamin D levels of breast cancer patients during tamoxifen treatment or chemotherapy in premenopausal breast cancer patients.  
European Journal of Cancer. 2014 May;50(8):1403-11.
95. **Heiranizadeh N, Alavizadeh FS, Jafari Nodooshan J, Neshan M.**  
Evaluation of the relationship between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and prognostic factors in breast cancer.  
Pol Przegl Chir. 2022 Aug 31;94(4). Available from:  
<https://ppch.pl/gicid/01.3001.0015.9281>
96. **Shahrzad MK, Gharehgozlou R, Fadaei S, Hajian P, Mirzaei HR.**  
Association between serum Vitamin D levels and prognostic factors in nonmetastatic breast cancer patients.  
J Res Med Sci. 2022 Jul 29;27:56.
97. **Kanstrup C, Teilum D, Rejnmark L, Bigaard JV, Eiken P, Kroman N, et al.**  
25-Hydroxyvitamin D at time of breast cancer diagnosis and breast cancer survival.  
Breast Cancer Res Treat. 2020 Feb;179(3):699-708.
98. **Lim ST, Jeon YW, Gwak H, Suh YJ.**  
Clinical Implications of Serum 25-Hydroxyvitamin D Status after 5-Year Adjuvant Endocrine Therapy for Late Recurrence of Hormone Receptor-positive Breast Cancer.  
J Breast Cancer. 2020 Oct 26;23(5):498-508.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
قَلَمُ الطَّيِّبِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ  
أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهُ فِي مَهْنَتِي  
وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَعْوَارِهَا؛ فِي  
كُلِّ الضُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ، بِإِعْلَافٍ وَسُعْرِ فِي اسْتِنْقَافِهَا  
مِنَ الْفَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ  
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ  
سِرَّهُمْ،

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الْخَوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِعْلَافٍ  
رِعَايَتِي الْكُصْيَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالصَّالِحِ،  
وَالصَّادِقِ وَالْعَدُوِّ

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى كَلْبِ الْعِلْمِ أَسْحَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا  
لِأَعْمَالِهِ

وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصَغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا  
لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمَهْنَةِ الْكُصْيَةِ، مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ  
وَالتَّقْوَى

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصَدِّقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،  
نُقْبَةً مِمَّا يُشِينُهَا أَجْمَلَهُ اللَّهُ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنِينَ  
وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

## دراسة استقلاب الفوسفوكالسيوم لدى مرضى سرطان الثدي

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/07/10

من طرف

**السيد زكرياء طراشي**

المزداد في 20 سبتمبر 1997 بالدار البيضاء

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

### الكلمات الأساسية:

توازن الفوسفوكالسيوم، فيتامين د، سرطان الثدي، العلاج الهرموني

### اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكم

**ح. قاصف**

أستاذ في الطب الباطني

**ع. بوخيرة**

أستاذ في الكيمياء السمية

**ي. قاموص**

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد

السيد

السيد

