

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Réalisé Par : Sakhri Ammar

Salem Khabbab

Abdessemed Lotfi

Intitulé

Vitamine D et Cancer

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Abdallah Rahali	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Mr. Abdenassar Harrar	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. Abderrahim Benslama	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2021/2022

DEDICACE

Ce modeste travail est dédié :

À nos familles

À nos amis

À chaque professeur qui nous a appris une information

A tous ceux qui nous connaissent et ne nous épargnent
pas leurs sourires

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie Dieu qui m'a donné la force, la volonté et la patience pour accomplir ce travail.

Le prophète Mohammed "que la prière et la paix de Dieu soient sur lui" a dit : < Celui qui ne remercie pas les gens ne remercie pas Dieu.

Je tiens à remercier Monsieur HARRAR Abdenassar pour avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir prodigué d'énormes conseils et encouragements.

Nos remerciements vont également au Dr. RAHALI ABDALLAH d'avoir accepté de présider le jury. Ainsi qu'aux Dr. BENSLAMA ABDERRAHIM de nous avoir fait l'honneur de juger ce travail

Je tiens également à exprimer mes profonds remerciements et ma gratitude à ma charmante famille, notamment à ma mère, pour les sacrifices qu'elle a consentis pour m'offrir ce qu'elle a de plus cher et pour l'attention qu'elle m'a portée. Sans t'oublier toi, la prunelle de mes yeux de mon père (paix à son âme).

Mes sentiments sincères à toutes les personnes, de près ou de loin, qui ont participé à la réalisation de cette thèse.

Remerciement

*Je remercie en premier lieu **ALLAH** le tout puissant de m'avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de m'avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.*

En deuxième lieu mes parents qui ont sacrifiés tous pour que je sois là où je suis, mes frères et sœurs, ma femme (ange gardien) et mes enfants qui sont toujours à mes côtés que dieu les bénisse et les protège tous.

Je tiens à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement mes profonds remerciements s'adressent tout d'abord :

*À mon maitre et directeur de notre mémoire **Dr. Harrar**, pour sa patience, son assiduité dans le rendez-vous et ses précieux conseils qui nous ont aidé à la réalisation de ce modeste travail.*

Merci à tous les enseignants artisans de notre formation universitaire.

Merci à tous les étudiants de notre promotion.

Dr. Abdessemed L.



Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures	iii
Listes des tableaux	iv
Introduction	1
Chapitre I. Généralités sur la vitamine D	2
I.1. Définition.....	2
I.2. Historique	3
I.3. Origines de la vitamine D.....	4
I.4. Dosage biologique de la vitamine D.....	6
I.5. Métabolisme	6
I.6. Rôle biologique de la vitamine D	9
I.7. Mode d'action	10
Chapitre II. Généralités sur le cancer	20
II.1. Introduction à la pathologie de cancer.....	20
II.2. Epidémiologie du cancer:	21
II.3. Facteurs de risque d'un cancer :	25
II.4. Dépistage et moyens de détection d'un cancer.....	29
II.5. Classification du cancer (TNM, grade, stade)	32
II.6. Oncogenèse.....	35
II.6.9. Mécanismes épigénétiques de la cancérogenèse.....	39
II.7. Angiogenèse:	41
Chapitre III. Relation entre la vitamine D et le cancer	45
III.1. Propriétés anticancéreuses de la vitamine D.....	45
III.2. Mécanismes d'action de la vitamine D sur le cancer.....	46

III.3. Vitamine D et cancer: essais cliniques, méta-analyses et les études d'observation et épidémiologiques	51
Chapitre IV. Discussion	58
Conclusion.....	60
Références bibliographiques	

ملخص

فيتامين د هو هرمون إفرازي ينظم العديد من الوظائف البيولوجية بالإضافة إلى دوره الكلاسيكي في الحفاظ على توازن الكالسيوم واستقلاب العظام. يبدو أن نقص فيتامين (د) يهيئ الأفراد لزيادة خطر الإصابة بعدد من أنواع السرطان. تدعم الأدلة الوبائية والتجريبية المقنعة دور فيتامين (د) أو نظائره النشطة (1.25 ثنائي هيدروكسوفيتامين (د) أو الكالسيتريول) في الوقاية من السرطان وعلاجه لدى كبار السن، ويمكن أن يسهل فيتامين (د) تمايز الخلايا، وله مضاد للالتهابات، ومضاد للأوعية ومع ذلك، فإن وجود ثغرات في هذه الدراسات المختلفة مع النتائج المتناقضة لأحدث الدراسات التي أجريت بشكل جيد (Vital 2020) أدى إلى تأخير نشر التوصيات المؤسسية على أساس علمي. يتطلب هذا منطقياً الشروع في دراسات جديدة أكثر تفصيلاً، مع الأخذ في الاعتبار أوجه القصور السابقة وتأثير مكملات فيتامين د وتركيز ديهيدروكسي فيتامين د على أنواع فرعية معينة من السرطان.

الكلمات المفتاحية: 1.25 ديهيدروكسي فيتامين د أو الكالسيتريول ، والوقاية من السرطان وعلاجه، والأدلة الوبائية والتجريبية، والتوصيات المؤسسية.

Abstract

Vitamin D is a secosteroid hormone that regulates many biological functions in addition to its classic role in maintaining calcium homeostasis and bone metabolism. Vitamin D deficiency appears to predispose individuals to an increased risk of developing a number of cancers. Convincing epidemiological and experimental evidence supports a role for vitamin D or its active analogues (1,25 dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) or calcitriol) in the prevention and treatment of cancer in the elderly. Vitamin D may facilitate cell differentiation, have anti-inflammatory, anti-angiogenic and pro-apoptotic effects. Nevertheless, the presence of gaps in these different studies, together with the contradictory results of the latest well-conducted studies (Vital 2020), have delayed the publication of institutional recommendations based on scientific grounds. This logically requires the initiation of new, more detailed studies, taking into consideration the previous gaps and the effect of vitamin D supplementation and 25(OH)D concentration on specific cancer subtypes.

Keywords: 1,25 dihydroxy vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃ or calcitriol), cancer prevention and treatment, epidemiological and experimental evidence, institutional recommendations.

Résumé

La vitamine D est une hormone sécostéroïde qui régule de nombreuses fonctions biologiques en plus son rôle classique dans le maintien de l'homéostasie du calcium et du métabolisme osseux. La carence en vitamine D semble prédisposer les individus à un risque accru de développer un certain nombre de cancers. Des preuves épidémiologiques et expérimentales convaincantes soutiennent le rôle de la vitamine D ou ses analogue actifs (1,25 dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)₂D₃ ou le calcitriol) dans la prévention et le traitement du cancer chez les personnes âgées, La vitamine D pourrait faciliter la différenciation cellulaire, avoir un effet anti-inflammatoire, anti-angiogénique et pro-apoptotique. Néanmoins la présence de lacune sur ces différentes études avec la sortie des résultats contradictoire des dernières études bien menées (Vital 2020) ont retardé l'édition de recommandations institutionnelles fondées sur des bases scientifiques. Cela exige logiquement la mise en route de nouvelle études plus détaillées, prenant en considération les lacunes précédente et l'effet de la supplémentation en vitamine D et de la concentration en 25(OH)D sur les sous-types spécifiques de cancer.

Mots clés : 1,25 dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)₂D₃ ou le calcitriol, prévention et le traitement du cancer, preuves épidémiologiques et expérimentales, recommandations institutionnelles.

Liste des abréviations

7-DHC : 7-déhydrocholestérol

1,25(OH)₂D : 1,25-dihydroxy-vitamine D ou calcitriol

BRCA1 : BReast CAncer gene 1

BRCA2 : BReast CAncer gene 2

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CYP24A1 : 24 hydroxylase

DBD : DNA Binding Domain

D2 : Ergocalciférol

D3 : Cholécalfiérol

HNPCC : Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

HPV : Papilloma Virus Humains

IMC : Indice de Masse Corporelle

LBD : Ligand Binding Domain

PSA : Antigène Prostatique Spécifique

RAR : Récepteur de l'acide rétinoïque

RXR : Récepteur du X rétinoïque

TDM : TomoDensitoMetrie

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UV : Ultra-Violet

VDR : Vitamin D Receptor

VDRE : Vitamin D Response Elements

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1. Origine endogène de la vitamine D3	5
Figure 2 . Production de la vitamine D..	7
Figure 3. Résumé du métabolisme de la Vitamine D par Souberbielle (Souberbielle, 2013).	9
Figure 4. Structure du complexe hétérodimérique complet du récepteur nucléaire.....	12
Figure 5. Classement national de cancer	21
Figure 6. Le taux d'incidence et de la mortalité de cancer dans le monde	22
Figure 7. Le taux d'incidence et de la mortalité de cancer dans le monde chez l'homme.....	22
Figure 8. Le taux d'incidence et de la mortalité de cancer dans le monde chez la femme	23
Figure 9. Le taux d'incidence et de la mortalité de certains types de cancer dans le monde	23
Figure 10. Le taux d'incidence et de la mortalité de certains types de cancer chez l'homme.	24
Figure 11. Le taux d'incidence et de la mortalité de certains types de cancer chez la femme	24
Figure 12. Propriétés anticancéreuses de la vitamine D.....	45

Listes des tableaux

Tableau 1. Principales sources alimentaires de vitamine D	4
Tableau 2. Distribution cellulaire et tissulaire du VDR	14
Tableau 3. les différents types de cancer, leur nomination, fréquences et localisation.	33

Introduction

Introduction

Même si certains aliments et l'exposition au soleil pendant le printemps et l'été constituent des sources non négligeables de vitamine D, de nombreuses populations dans le monde présentent une insuffisance ou une carence en vitamine D attribuable à un mauvais régime alimentaire et à l'évitement du soleil. Cette vitamine exerce de multiples effets physiologiques, et un apport insuffisant en vitamine D a été associé à une incidence accrue de certains types de cancers, particulièrement les cancers des voies digestives. Depuis de nombreuses années, les chercheurs des différents laboratoires sont penchés sur la vitamine D et ils ont réussi à élucider nombreux mécanismes moléculaires de la vitamine D dans les cellules cancéreuses humaines. En parallèle à ces recherches *in vitro*, plusieurs enquêtes épidémiologiques et essais cliniques ont été mise en œuvre pour conforter le rôle de cette hormone dans la lutte contre la pathologie cancéreuse.

Dans notre études on a essayé de faire le tour sur cette question d'actualité et pour cela on a commencé par mettre en valeur l'hormone vitamine D comme pierre angulaire dans le métabolisme cellulaire cancéreux et non cancéreux, ensuite on a fait un rappel sur la pathologie néoplasique et ses bases moléculaire de cancérogénèse pour essayer de comprendre après la relation entre la vitamine D et la cancer en rapportant les dernières mise à jour sur les différents mécanismes d'action de la vitamine D et en survolant la littérature des différents études épidémiologiques et essais clinique élaboré sur le sujet.

On a terminé notre modeste travail par une discussion qui a répondu à la fameuse question de l'absence jusqu'à nos jours de recommandation académique formelles pour la supplémentation en vitamine D afin d'assurer une prévention primaire ou secondaire contre le cancer.

Chapitre I

Généralités sur la vitamine D

Chapitre I. Généralités sur la vitamine D

I.1. Définition

La vitamine D3 est un composé organique stéroïde, soluble dans les graisses, avec une activité pléiotropique dans l'organisme. Les sources de la vitamine D3 sont la synthèse dans la peau induite par le rayonnement ultraviolet (UV) B de la longueur d'onde 290 à 315 nm, fournissant 50 % à 90 % de l'ensemble de la vitamine et l'ingestion d'aliments qui contiennent cette vitamine (Markowska et al., 2020).

Le premier fait concernant la vitamine D peut vous surprendre. La vitamine D n'est pas une vitamine, mais une hormone.

Quelle est la différence ?

Une vitamine est une substance dont notre corps a besoin en petites quantités et qu'il ne peut pas fabriquer. Imaginez que notre corps est comme une maison en constante rénovation. Et le remodelage nécessite de nouveaux matériaux pour remplacer les anciens. Nous pouvons comparer les vitamines aux tuiles, briques et bois utilisés quotidiennement pour remplacer les anciens matériaux. Pourquoi ? Parce que même si ces matériaux sont essentiels, les constructeurs ne peuvent pas les fabriquer. Ils ne peuvent que les commander et attendre qu'ils arrivent sur le chantier. Il en va de même pour les vitamines. La vitamine B12, par exemple, est essentielle au bon fonctionnement de notre système nerveux. On la trouve principalement dans les aliments d'origine animale comme la viande. Si nous arrêtons de manger ces aliments, notre corps n'aura pas accès à cette substance en quantité suffisante. Par conséquent, notre système nerveux en souffrira. Comment ? Lorsque notre corps commence à manquer d'une vitamine, il commence à nous avertir par des signes spécifiques. Le manque de vitamine B12, par exemple, provoque des paresthésies - sensations de brûlure, picotements et tremblements - surtout dans les extrémités, les jambes et les mains (Henriques, 2018).

La vitamine D est un terme général couvrant les vitamines D 2 et D 3. La vitamine D 3 est également connue sous le nom de cholécalciférol. Elle est produite dans la peau lors de l'exposition au soleil. Bien qu'elle ait été découverte et classée comme une vitamine, le fait qu'elle puisse être produite par la peau et qu'elle ne soit donc pas nécessaire à l'alimentation la rend différente des autres vitamines. et qu'elle n'est donc pas nécessaire dans l'alimentation, la distingue des autres vitamines. La vitamine D devrait plutôt être considérée comme une prohormone, et non comme une vitamine. On la trouve en faible quantité dans l'alimentation, les produits laitiers enrichis et les huiles végétales en étant la source la plus abondante. Le rôle le plus important rôle

le plus important de la vitamine D est de réguler l'homéostasie de deux acteurs clés de la minéralisation osseuse, le calcium et le phosphore, mais elle joue également un rôle important dans de nombreuses fonctions biologiques dans tout l'organisme. fonctions biologiques dans tout l'organisme(VITAMIN D IN CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2018).

I.2. Historique

McCullum, qui avait quitté le Wisconsin pour rejoindre Johns Hopkins, a continué ses expériences sur les matières liposolubles. McCullum utilise l'aération et le chauffage de l'huile de foie de morue pour détruire l'activité de la vitamine A ou la capacité à soutenir la croissance et à prévenir la xérophtalmie. Cependant, l'huile de foie de morue traitée de cette manière conservait la capacité de guérir le rachitisme. McCullum a correctement raisonné que l'activité de guérison du rachitisme était due à une nouvelle vitamine inconnue jusqu'alors, connue sous le nom de vitamine D. La vitamine C a été attribuée à la substance antiscorbutique. Sur la base des expériences McCullum et Mellanby, la vitamine D a été reconnue comme un nutriment essentiel(Bouillon, 2018).

Laissez-moi vous ramener dans l'Europe de la révolution industrielle de la fin du 19^{ème} siècle. XIX^e siècle, lorsque les médecins ont commencé à remarquer une nouvelle maladie chez les enfants vivant dans les grandes villes industrielles telles que Londres et Varsovie. Ces enfants présentaient un retard de croissance, une fonte musculaire et des déformations des jambes. Les médecins ont baptisé cette nouvelle maladie "rachitisme", mais personne ne comprenait la cause de cette maladie invalidante.

Aujourd'hui, avec le recul, nous réalisons que ces enfants étaient peu exposés au soleil. Ils vivaient dans les centres-villes, dans des maisons surpeuplées aux allées étroites. Les hivers prolongés ainsi que la pollution due à la combustion du charbon et du bois empêchaient les rayons du soleil d'atteindre la surface de la Terre. En conséquence, de graves carences en vitamine D se sont développées. Les enfants étaient particulièrement touchés, leurs os en développement souffrant gravement des conséquences de la carence en vitamine D. Se déplaçant comme une ombre sur la terre, le rachitisme a fait son apparition dans le nord-est des États-Unis, à mesure que les grandes villes industrielles se développaient dans ce pays. En 1900, environ 80 % des enfants vivant à Boston souffraient de rachitisme. Dans les années 1930, le lien entre le rachitisme et les carences en vitamine D était bien établi. Cette découverte remarquable a conduit à l'enrichissement du lait avec de la vitamine D. La vitamine D est un élément essentiel de l'alimentation. Établie cette remarquable découverte a conduit à l'enrichissement du lait en vitamine D. vitamine D. dans les pays qui ont adopté cette pratique d'enrichissement en vitamine D le rachitisme a été en grande

partie éradiqué. Avec l'élimination du rachitisme, la science médicale a oublié la vitamine D jusqu'à il y a quelques décennies. D jusqu'à ce que l'on découvre, il y a quelques décennies, que la vitamine D n'est pas vraiment une vitamine, mais une hormone. vitamine, mais une hormone(Zaidi, 2015).

I.3. Origines de la vitamine D

La vitamine D a une double origine, exogène : l'alimentation, y compris les suppléments, apporte D2 et D3, endogène : synthèse cutanée de la forme D3 uniquement

I.3.1. Sources alimentaires

Seulement 10 % à 20% de la vitamine D circulante proviennent de l'alimentation (en dehors de toute supplémentation)(Briot et al., 2009). Celle-ci contient de la vitamine D2 et de la vitamine D3 qui seront absorbées au niveau intestinal.

On retrouve la vitamine D2 dans les champignons (shiitake sec, bolet), les levures, les céréales (formes peu courantes dans notre alimentation)(Mistretta et al., 2008) Les sources alimentaires de vitamine D3 sont principalement les poissons gras de mer (morue, sardine, flétan, saumon), foies d'animaux, jaune d'œuf, margarine, beurre, fromage.

Tableau 1. Principales sources alimentaires de vitamine D (Souberbielle, 2013).

Aliment	Teneur en UI par 100 g
Vitamine D2	
Shiitaké séché	80 -1 000
Bolets secs / morilles sèches	130
Vitamine D3	
Huile de foie de morue	8 000 -10 000
Huile de flétan	900
Hareng, saumon, thon sauvage	600 - 800
Saumon d'élevage	280 - 400
Sardine à l'huile en boîte, maquereau	300 - 450
Truite, thon en boîte, flétan, huître	120 - 320
Sole, brochet	80
Foie de veau	20
Jaune d'œuf	120 -320
Beurre	50
Fromage	10 à 40
Lait entier en poudre	15
Lait entier	1
Laitages ou céréales enrichis en vitamine D	50

La teneur en vitamine D présente dans les aliments ou dans les médicaments peut être exprimée en Unités Internationales (UI) ou en microgramme (μg) : 1 UI = 0,025 μg ou 1 μg = 40 UI. L'apport alimentaire quotidien en vitamine D d'un régime normalement équilibré est insuffisant

pour satisfaire les besoins en vitamine D (Cogan, 2011). En ce qui concerne les produits laitiers, seul le lait entier contient de la vitamine D dans sa partie lipidique (30 UI/l). Le lait maternel, quant à lui, est pauvre en vitamine D et dépend du statut vitaminique de la mère (en moyenne 40 UI/l).

I.3.2. Suppléments alimentaires vitaminés

La vitamine D existe également sous forme de suppléments médicamenteux ou d'aliments enrichis. Différentes spécialités contiennent, à doses variées, soit de la vitamine D2 soit de la vitamine D3, sous des formes plus ou moins hydroxylées. Dans le cas où l'alimentation et la synthèse cutanée ne suffisent pas à obtenir des taux plasmatiques de vitamine D corrects, ces suppléments peuvent constituer alors une autre source de vitamine D, parfois même la source principale.

I.3.3. Source endogène : Synthèse cutanée

La vitamine D provient à 80-90% de la biosynthèse cutanée sous l'effet du rayonnement ultra-violet B (UVB) du soleil (Briot et al., 2009). Le 7-déhydrocholestérol (7-DHC ou provitamine D3 ou ergostérol) est un précurseur immédiat du cholestérol. Une faible quantité de ce 7-DHC cutané (5 à 15%), lorsqu'il est exposé aux rayons UVB (longueur d'onde 290 à 315 nm) subit une photolyse dans une région profonde de l'épiderme et se transforme en prévitamine D3. Celle-ci, intrinsèquement instable, va subir à température corporelle, une isomérisation thermique (réarrangement de ses doubles liaisons). Ce processus dure quelques heures avant d'aboutir à la vitamine D3.

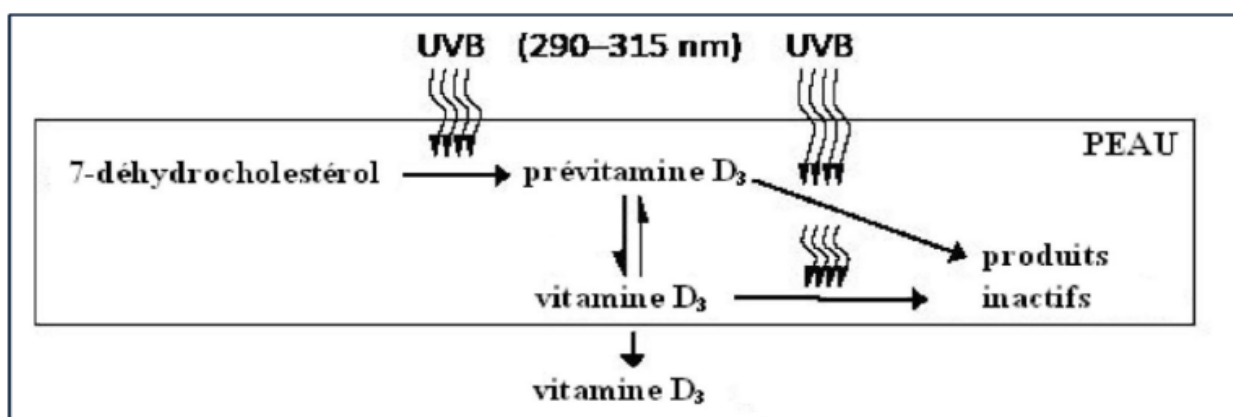


Figure 1. Origine endogène de la vitamine D3 (Tsiaras & Weinstock, 2011).

Cette réaction d'isomérisation thermosensible est réversible. La vitamine D3 ainsi formée peut soit rejoindre la circulation sanguine, soit retourner à son état antérieur, soit générer d'autres produits inactifs (lumistérol, tachystérol...) sous l'action de la chaleur (Holick et al., 2007)

Une exposition solaire prolongée ne peut engendrer un excès de vitamine D car au-delà d'un certain seuil d'exposition, la prévitamine D₃ et la vitamine D₃ produites seront transformées en composés inactifs. Le plateau sera atteint à 15 % de la valeur initiale de 7-DHC. La photoisomérisation dépend de la dose UV reçue. Après une exposition aux rayonnements UV, le pic sérique de vitamine D₃ est atteint en 24 à 48 heures, puis les concentrations déclinent de façon exponentielle avec une demi-vie de 36 à 78 heures. Molécule lipophile, elle peut être stockée pour une utilisation ultérieure dans le tissu adipeux, ce qui prolonge sa demi-vie de 2 à 6 mois. (Mallet E. 2010)

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

I.4. Dosage biologique de la vitamine D

Autrefois, les carences en vitamine D étaient suspectées par la présence des signes cliniques accompagnant le rachitisme ou l'ostéomalacie carentielle. Mais ces signes cliniques étant peu spécifiques, surtout chez l'adulte (manifestations douloureuses, fatigabilité musculaire, impotence), le diagnostic de polyarthrose, voire de "sénescence" était souvent posé ou même parfois ignoré. Depuis, les méthodes de dosage de la vitamine D plasmatique sont apparues. On peut ainsi savoir si un patient est carencé ou non et mettre en place des mesures préventives ou thérapeutiques. Ce dosage est devenu essentiel à la détermination du statut vitaminique D et a pris un essor considérable. Cependant il reste difficile à mettre au point (Hollis, 2004)

Habituellement, la détermination des valeurs de référence d'une constante biologique est obtenue à partir d'un échantillon d'un grand nombre de sujets considérés comme étant en bonne santé (population dite de référence). L'étendue des valeurs de référence correspond à +/- deux écarts types autour de la moyenne et représente 95 % de la population. Si on applique cette méthode à la vitamine D, la fourchette de normalité s'étend de 25 à 137,5 nmol/L (10 à 55 ng/ml) (Holick, 2009).

I.5. Métabolisme

I.5.1. Production de vitamine D

La peau contient des quantités importantes de 7-déhydrocholestérol (7-DHC, provitamine D₃) qui, lorsqu'il est irradié par la lumière UV (spectre UVB 280-320), généralement celle du soleil, subit un processus en deux étapes pour former la vitamine D₃ (D₃) (cholécalférol) (Fig. 1.1). Au cours de la première étape, les UVB ouvrent le cycle B du 7-DHC pour former le pré-D₃ qui

s'isomérise en D3 dans un processus thermosensible mais non catalytique. L'intensité des UVB et le niveau de pigmentation de la peau contribuent à l'ampleur de la formation de D3. La pigmentation de la peau et d'autres agents chromogènes qui peuvent absorber les UVB bloquent la production de D3, tout comme les vêtements et les écrans solaires. De plus, la saison et la latitude affectent l'intensité des UVB de la lumière du soleil, de sorte que les personnes vivant à des latitudes plus élevées ont une période de l'année plus courte pendant laquelle la lumière du soleil est capable de produire de la D3. La vitamine D peut également être obtenue par l'alimentation. La plupart des aliments, à l'exception des poissons gras contiennent peu de vitamine D, à moins d'être enrichis, tandis que les poissons ne contiennent que de la D3, qu'ils tirent du plancton (ou de l'ingestion d'autres poissons).

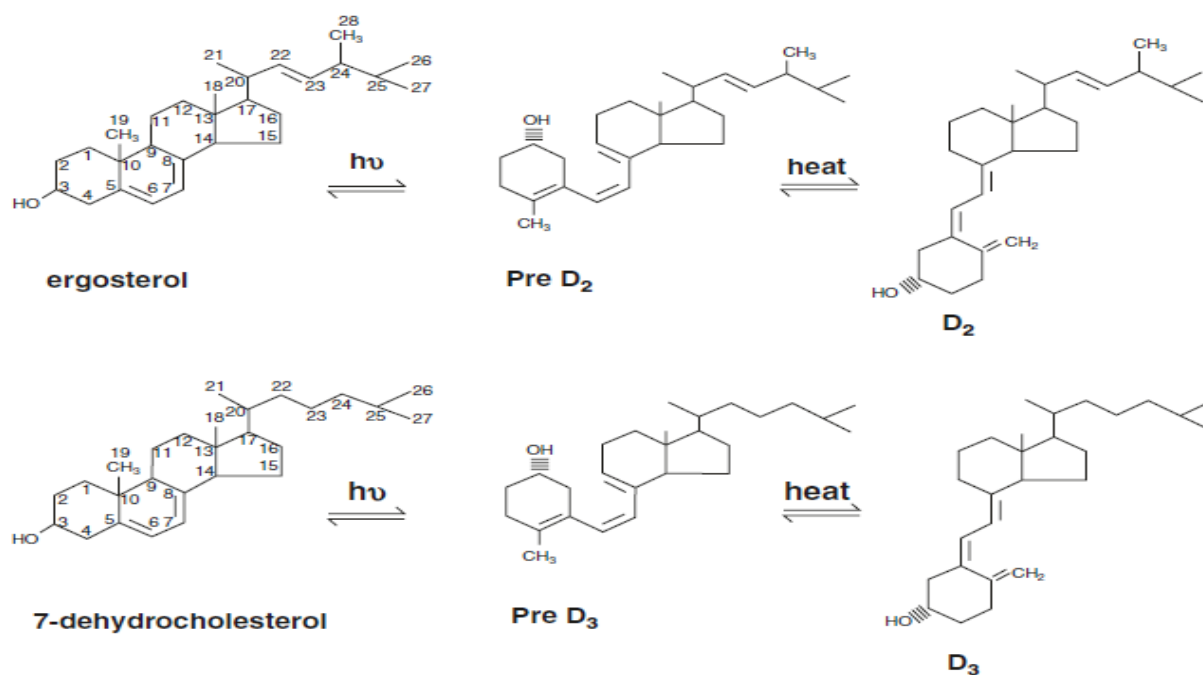


Figure 2 . Production de la vitamine D. La vitamine D3 est produite dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC). Le cycle B du 7-DHC est rompu par les rayons ultraviolets B (UVB) pour former la prévitamine D3 qui s'isomérise selon un processus dépendant de la température pour former la vitamine D3. De la même manière, l'ergostérol dans les plantes et les champignons, lorsqu'il est exposé aux UVB, forme de la prévitamine D2 qui s'isomérise en vitamine D2. La vitamine D2 ne diffère de la vitamine D3 que par sa chaîne latérale, qui comporte une double liaison entre C22 et C23 et un groupe méthyle en C24.

Les plantes et les champignons (par exemple, les champignons) contiennent de l'ergostérol qui, comme pour la production de D3 à partir du 7-DHC, est converti en D2 (ergocalciférol) par les UVB selon le même processus en deux étapes. Le D2 diffère du D3 par la présence d'une double liaison entre C22 et C23 et d'un groupe méthyle en C24 dans la chaîne latérale. De nombreux aliments tels que le lait et le jus d'orange sont enrichis en D2. Il est important de savoir quelle vitamine D est consommée, que ce soit sous forme de compléments ou dans les aliments

enrichis, car leur pharmacocinétique, leur métabolisme et la mesure de leurs métabolites par divers dosages immunologiques diffèrent.

Les différences structurelles entre la D2 et la D3 au niveau de la chaîne latérale affectent leur affinité pour la DBP, ce qui entraîne une élimination plus rapide de la D2 de la circulation, limite la conversion de la D2 en 25(OH)D2 par au moins certaines des 25-hydroxylases qui seront décrites ultérieurement, et modifie son catabolisme par la 24-hydroxyase (CYP24A1). Ainsi, des quantités équivalentes de D2 ne donnent pas un niveau de 25(OH)D aussi élevé ou aussi durable que celui de la D3. Cela dit, les métabolites actifs de la D2 et de la D3, à savoir la 1,25(OH)₂D₂ et la 1,25(OH)₂D₃, ont des affinités comparables pour le VDR et devraient donc avoir une activité biologique comparable. Une activité biologique comparable. Par conséquent, dans cette revue, si aucun indice n'est pas employé, cela signifie que la D2 et la D3 et leurs métabolites sont pris en compte (Emilia Pauline, 2018).

I.5.2. Catabolisme de la vitamine D

L'enzyme d'inactivation de la vitamine D, le CYP24A1 est une 24-hydroxylase (24(OH)ase), mitochondriale, ubiquitaire, de la famille des cytochromes P450. Elle reconnaît à la fois le calcitriol et le calcidiol, sur lesquelles elle agit spécifiquement au niveau de la chaîne latérale aliphatique. Elle convertit les deux sécostéroïdes par hydroxylation sur le carbone C24, puis sur le C23, puis par clivage oxydatif de la chaîne latérale. L'hydroxylation sur le C24 aboutit au 24,25(OH)₂D et au 1,24,25(OH)₃D et constitue la première étape dans la voie d'inactivation qui se termine par la formation d'acide calcitroïque inactif (Jones et al., 2012) Ainsi, elle limite les concentrations locales en calcitriol au niveau des différents tissus cibles et elle diminue également le pool de la 25(OH)D disponible pour la 1 α -hydroxylase. Prédominante dans le rein et l'intestin elle est aussi localisée dans toutes les cellules cibles, contrôlant ainsi le taux de vitamine D3 active à l'échelle de l'organisme.

Il existe par ailleurs une voie de désactivation de la vitamine D, non catalysée par les cytochromes, mais qui induit une épimérisation sur le carbone 3 de la vitamine D et de ses métabolites. L'épimère en C3 du calcitriol, présent en grande quantité chez le nouveau-né, reconnu par les méthodes de dosage, aurait moins d'effet hypercalcémiant que le calcitriol lui-même.

La vitamine D et ses métabolites sont tous éliminés par voie fécale ou par les reins. Des mutations bi-alléliques de CYP24A1 ont été associées à des taux anormalement élevés de la 1,25(OH)₂D (Melaabi, 2013) .

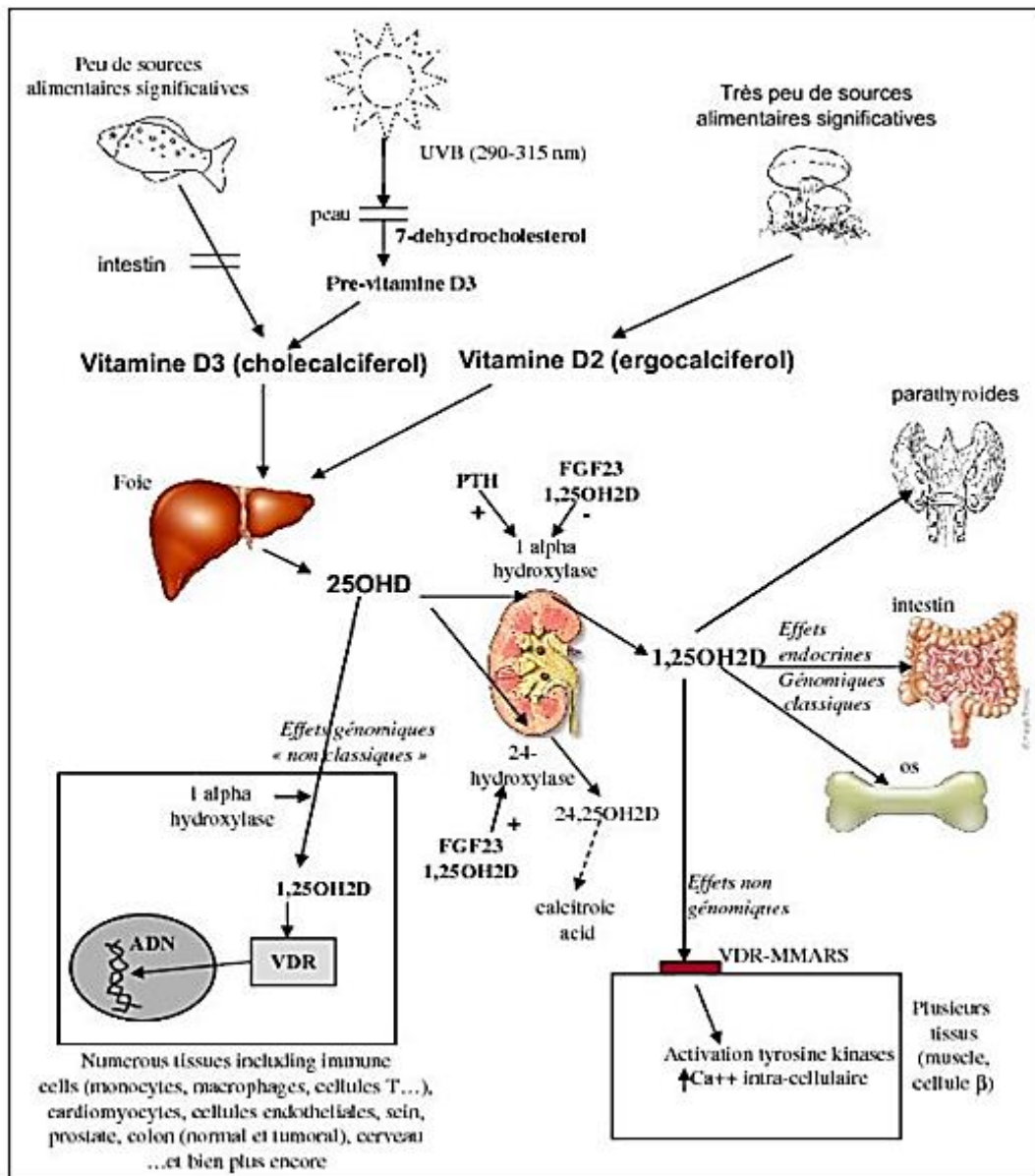


Figure 3. Résumé du métabolisme de la Vitamine D par Souberbielle (Souberbielle, 2013).

I.6. Rôle biologique de la vitamine D

I.6.1. Homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux

La vitamine D est une des composantes majeures du métabolisme phosphocalcique. Les taux plasmatiques relativement faibles de calcium et de phosphore vont être ajustés avec précision à partir des entrées, des sorties et du stock osseux pour permettre le maintien de l'homéostasie phosphocalcique ainsi que la minéralisation du squelette. La vitamine D participe à cet équilibre (Courbebaisse & Souberbielle, 2011).

I.6.2. Action pléiotrope : rôles extra-osseux

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

- Neuromusculaires : sur la masse musculaire et la force musculaire
- Immunomodulatrices : dans la défense immunitaire contre des agents infectieux, dans certaines maladies auto-immunes ou à composante auto-immune, dans des maladies inflammatoires
- Antitumorales : différenciation, prolifération cellulaires, angiogenèse, apoptose
- Cardiovasculaires, métaboliques (diabète, dyslipidémies)
- Ainsi qu'en neurologie, grossesse, développement foetal ou mortalité.(Souberbielle et al., 2010)

I.7. Mode d'action

I.7.1. Récepteur de la vitamine D

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ doit se lier au récepteur de la vitamine D (VDR) pour remplir ses fonctions. Le VDR est un récepteur nucléaire qui appartient à la famille des récepteurs nucléaires des stéroïdes. Il se lie à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, avec une affinité très élevée, ce qui est cohérent avec les faibles niveaux de l'hormone trouvés dans la circulation. L'affinité de la $25(\text{OH})\text{D}$ et d'autres métabolites pour le VDR est inférieure de deux ordres de grandeur, et la $25(\text{OH})\text{D}$ ne se lie au VDR que si elle est présente à des niveaux suffisamment élevés pour compenser sa faible affinité. Des patients atteints de rachitisme de type I dépendant de la vitamine D, ne possédant pas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ont pu être traités lorsqu'on leur a administré de fortes doses de $25(\text{OH})\text{D}$, ce qui démontre la capacité de la $25(\text{OH})\text{D}$ à agir comme un analogue de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Chez les sujets sains, la $25(\text{OH})\text{D}$ devient toxique lorsque les concentrations sont si élevées qu'elle commence à se lier au VDR, provoquant des actions physiologiques de manière non régulée. Ainsi, en présence de niveaux toxiques de $25(\text{OH})\text{D}$, les niveaux de calcium et de phosphore dans le sérum sont fortement élevés, ce qui entraîne la calcification des tissus mous. Le VDR est un récepteur nucléaire, dont la structure générale est caractéristique des autres récepteurs stéroïdiens de la superfamille, tels que le récepteur des glucocorticoïdes et le récepteur des œstrogènes. Ces récepteurs possèdent un domaine de liaison au ligand, un domaine de liaison à l'AND des domaines

d'activation et une zone charnière. Le VDR se lie aux régions régulatrices de gènes cibles avec son partenaire, le récepteur du X rétinolique (RXR), un autre membre de la superfamille des récepteurs stéroïdiens. La superfamille des récepteurs stéroïdiens, pour réguler la transcription des gènes. Les sites de liaison spécifiques sont connus sous le nom d'éléments de réponse à la vitamine D (VDRE). Il s'agit de deux répétitions directes de six nucléotides spécifiques, séparées par trois nucléotides non spécifiques. Une fois lié au VDRE, le VDR forme des complexes transcriptionnels qui augmentent ou diminuent la transcription du gène cible. Ou diminuent la transcription du gène cible.

Le VDR est exprimé à de faibles niveaux dans plusieurs tissus cibles, mais des conditions physiologiques spécifiques peuvent altérer les niveaux de VDR, ajoutant ainsi une quantité supplémentaire d'énergie à la transcription. Spécifiques peuvent modifier les niveaux de VDR, ce qui ajoute une étape de régulation en plus de la régulation des métabolites. Des métabolites. La régulation la plus forte est observée au cours du développement, lorsque le VDR est absent à la naissance, mais commence à être exprimé 16-18 jours après. D'autres sites D'autres exemples incluent la régulation du VDR par la 1,25(OH)₂D elle-même dans de nombreux tissus, ainsi que la régulation négative de VDR dans les glandes parathyroïdes par l'hypocalcémie pour soulager certains des effets suppressifs de la 1,25(OH)₂D sur la PTH (Miller, 2018).

Les preuves les plus cruciales du caractère essentiel de la fonction de la VDR sont les patients atteints de rachitisme dépendant de la vitamine D de type II qui possèdent un VDR dysfonctionnel. Ils sont résistants à la 1,25(OH)₂D, ont des niveaux circulants élevés de cette hormone, et pourtant ils ont hypocalcémie, une formation osseuse gravement altérée, une alopecie et une infertilité. Les souris VDRnull présentent les caractéristiques typiques d'une carence en vitamine D. cependant, l'hypocalcémie chez ces souris mutantes peut être normalisée en leur donnant un régime riche en calcium et en lactose (régime de sauvetage), pour faciliter l'absorption passive du calcium, ce qui entraîne la normalisation du phénotype osseux. Du phénotype osseux, ce qui indique à nouveau que l'un des rôles importants de la 1,25(OH)₂D et de son récepteur est d'augmenter l'absorption du calcium pour maintenir l'homéostasie du calcium et permettre le bon fonctionnement de l'os et de permettre une minéralisation osseuse adéquate. Fonctions classiques de l'homéostasie minérale. Le VDR a depuis été trouvé dans le pancréas, les cellules pituitaires, la peau, les cellules ovariennes, les cellules endothéliales aortiques, le placenta, les cellules T activées et un certain nombre de cellules cancéreuses. Cellules T activées et un certain nombre de cellules cancéreuses. En raison de ces constatations, il est suggéré que les l'association d'une carence en vitamine D avec le diabète, les maladies infectieuses et infectieuses et auto-immunes,

l'hypertension, le cancer et les complications pendant la grossesse (*VITAMIN D IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*, 2018).

I.7.2. Structure du VDR

Le VDR appartient à la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires activables par la fixation d'un ligand. Le calcitriol est le ligand naturel du) (Norman, 2008) Le VDR présente une organisation modulaire. Il comporte entre autres les deux domaines suivants :

Le domaine liant l'ADN, DBD (DNA Binding Domain), permet la reconnaissance entre VDR et éléments régulateurs de l'ADN. Domaine nécessaire à la translocation du VDR dans le noyau. Des mutations ponctuelles affectant la translocation du VRD vers le noyau sont responsables de rachitisme vitamine D résistant de type 2. Le domaine liant le ligand, LBD (Ligand Binding Domain) responsable de l'affinité de liaison au ligand et où se localise la zone de liaison sélective au RXR. Malgré le fait que le calcitriol puisse adopter un certain nombre de conformations, un VDR putatif donné n'acceptera qu'une conformation unique dans sa poche LBD. La 25(OH)D3 et la 24,25(OH)₂D3 se lient au VDR avec une affinité 100 fois plus faible que la 1,25(OH)₂D3. Le polymorphisme du VDR a été décrit pour plusieurs allèles qui sont associés aux cancers ovariens et pulmonaires, aux maladies auto-immunes (notamment le lupus), aux infections (tuberculose) ou encore au syndrome métabolique (diabète, obésité) et aux complications cardiovasculaires (Signorello et al., 2011)

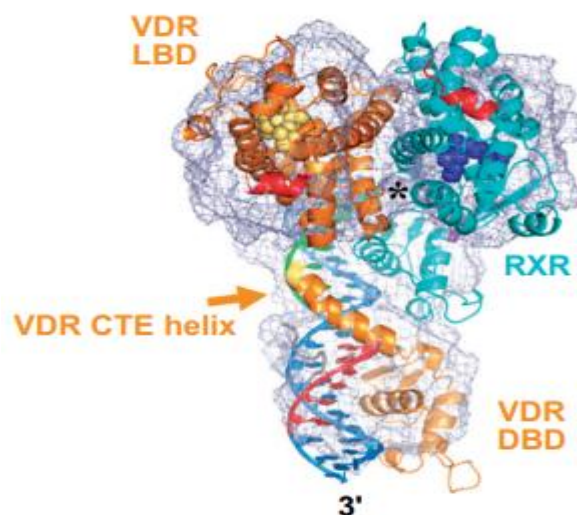


Figure 4. Structure du complexe hétérodimérique complet du récepteur nucléaire humain RXR/VDR avec son ADN cible. La structure du complexe RXR/VDR a été déterminée par cryo-EM à particule unique et reconstruction 3D. Représentation de la carte cryo-EM avec la structure cristalline ajustée des LBDs et DBDs individuels de RXR et VDR résultant en un modèle moléculaire du complexe complet RXR/VDR/ADN (vue de dessus du complexe). Il a été suggéré que l'extension carboxy-terminale (CTE) de la DBD de VDR s'étendant dans la région charnière joue un rôle critique dans l'activité transcriptionnelle de VDR. Le contact de l'interface LBD comprenant l'hélice 4, la boucle 8/9 de VDR et l'hélice H7 de RXR est marqué d'une étoile (Nuti et al., 2006).

I.7.3. Localisation du VDR dans la cellule

Au niveau cellulaire, le VDR se situe essentiellement dans le cytoplasme et dans la zone péri-nucléaire, et en quantité moins importante au niveau membranaire.

I.7.3.1. Nucléaire ou cytosolique

En l'absence de son ligand naturel, un équilibre existe entre le VDR présent dans le cytosol et celui présent dans le noyau. En effet, le VDR présent dans le cytosol est capable de traverser la membrane nucléaire. La fixation du ligand sur le LBD induit une translocation nucléaire massive du VDR déplaçant alors l'équilibre. C'est une voie directe puisque récepteur et facteur de transcription ne sont qu'une seule et même protéine.

I.7.3.2. Membranaire

Le VDR est situé au sein de structures de la membrane cellulaire nommées cavéoles. Au niveau de ces fractions enrichies en cavéoles membranaires, le calcitriol affiche les mêmes affinités de liaison relatives au VDR nucléaire. En réponse à la fixation du ligand, une série de messagers secondaires comme l'AMPC, ou les ions Ca^{2+} par exemple, permettent la transduction du signal grâce à une cascade de phosphorylations / déphosphorylations. À côté du VDR, un autre récepteur membranaire potentiel a été identifié comme jouant un rôle important dans la voie de signalisation non-génomique. Il s'agit du $1\alpha,25\text{-D}_3\text{-MARRS}$ (pour Membrane-Associated Rapid Response Steroid binding protein).

I.7.4. Localisation du VDR dans l'organisme

Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes (plus de 900) dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Le projet LoCaVitD aura pour objectif entre autres d'identifier des gènes cibles de VDR.

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

Ces tissus vont être ainsi régulés par le système endocrinien ou autocrinien de la vitamine D. La vitamine D interviendra dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse.

Tableau 2. Distribution cellulaire et tissulaire du VDR (Pike & Meyer, 2010).

Système	Tissus
Gastro-intestinal	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon
Rénal	Reins, urètre
Cardiovasculaire	Muscle cardiaque
Endocrine	Parathyroïdes, thyroïde, surrénale, glande pituitaire
Exocrine	Glandes parotides, glandes sébacées
Reproducteur	Testicule, ovaire, placenta, utérus, endomètre
Immunitaire	Thymus, moelle osseuse, lymphocytes B, lymphocytes T
Respiratoire	Alvéole pulmonaire
Musculo-squelettique	Ostéoclastes, ostéoblastes, chondrocytes
Cutané	Peau, sein, follicule pileux
Nerveux central	Neurones cérébrales
Tissu connecteur	Fibroblastes, stroma

I.7.5. Action endocrine et autocrine

De par la localisation des VDR, il y a deux types d'action du calcitriol :

I.7.5.1. Endocrines

L'hydroxylation rénale permet de produire la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ "hormone", c'est-à-dire qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au VDR. Ces tissus sont principalement l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes où le calcitriol exerce ses "effets classiques".

A noter que cette molécule a été classée initialement dans la catégorie des vitamines alors qu'elle répond aux critères des hormones et plus spécifiquement des hormones sécostéroïdes : tout d'abord de par sa structure (son noyau est commun avec les hormones stéroïdes), d'autre part l'organisme synthétise la vitamine D₃, et ensuite de par son mode d'action endocrine et dont le récepteur spécifique présente les caractéristiques des récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes (Norman, 2008).

I.7.5.2. Autocrines

De nombreux tissus expriment la 1- α -hydroxylase mitochondriale, le VDR et la 24-hydroxylase et sont des cibles potentielles pour une action locale du calcitriol. La 25(OH) D pénètre dans ces tissus, y est hydroxylée en 1,25(OH)₂D et ne "ressort" pas de la cellule. L'excès est métabolisé en composé inactif sous l'action de la 24-hydroxylase.

Cette 1,25(OH)₂D extra-rénale a une action purement locale, autocrine, intracrine ou paracrine. Cette hydroxylation "périphérique" est indépendante de la régulation phosphocalcique. Le calcitriol ainsi produit n'est pas détectable dans la circulation générale. Sa production dépend d'une concentration suffisante de 25(OH)D dans le liquide extracellulaire des tissus concernés (5) et de stimuli cytokiniques (notamment par le TNF α et l'IFN γ). Ce mécanisme est la base de très nombreux effets potentiels dits "non-classiques" de la vitamine D (Morris, 2010).

I.7.6. Réseaux transcriptionnels VDR dans la malignité

La définition des mécanismes par lesquels le VDR exerce des effets anticancéreux souhaitables est un domaine de recherche important depuis le début des années 1980. En 1981, il a été démontré que le 1 α ,25(OH)₂D₃ inhibait de manière significative la prolifération des cellules de mélanome humain *in vitro* à des concentrations nano molaires, et il a ensuite été démontré qu'il induisait la différenciation des cellules de leucémie myéloïde humaines et de souris en culture. À la suite de ces études, des effets antiprolifératifs ont été démontrés dans une grande variété de lignées cellulaires cancéreuses, notamment celles de la prostate, du sein et du côlon.

Afin d'identifier les gènes cibles critiques qui médient ces actions, des cribles complets *in silico* et transcriptomiques à l'échelle du génome ont analysé le transcriptome VDR antiprolifératif et ont révélé un large consensus sur certaines cibles, mais ont également mis en évidence une variabilité. Cette hétérogénéité peut en partie refléter les conditions expérimentales, les différences entre les lignées cellulaires et les véritables différences d'expression des cofacteurs propres aux tissus qui modifient l'amplitude et la périodicité des actions transcriptionnelles du VDR sur le plan transcriptionnel. (Trump, 2018).

I.7.6.1. Arrêt du cycle cellulaire

Une fonction anti-proliférative commune du VDR est associée à l'arrêt à G0/G1 du cycle cellulaire, couplé à la régulation à la hausse d'un certain nombre d'inhibiteurs du cycle cellulaire, notamment p21(waf1/cip1) et p27(kip1). Des études de caractérisation du promoteur ont mis en évidence une série de VDRE dans la région promotrice/enhancer de CDKN1A. En revanche, la régulation du CDKI apparenté p27(kip1) est mécaniquement énigmatique, reflétant à la fois une

régulation transcriptionnelle et traductionnelle, telle qu'une traduction accrue de l'ARNm, et des mécanismes de dégradation atténués.

La régulation à la hausse de p21(waf1/cip1) et de p27(kip1) entraîne principalement l'arrêt du cycle cellulaire G1, mais il a été démontré que la 1 α ,25(OH)₂D₃ entraîne un arrêt du cycle cellulaire G2/M dans un certain nombre de lignées cellulaires cancéreuses par induction directe de GADD45a. Là encore, cette régulation semble combiner la transcription directe du gène et une série de mécanismes post transcriptionnels. Ces études soulignent la difficulté d'établir des effets transcriptionnels stricts du VDR, car une série d'effets post transcriptionnels agissent de concert pour réguler les niveaux de protéines cibles.

Parallèlement aux changements dans le cycle cellulaire, il existe des preuves que le 1 α ,25(OH)₂D₃ induit également la différenciation, ce qui est le plus clairement mis en évidence dans les lignées cellulaires myéloïdes, mais qui est également soutenu par d'autres types de cellules et reflète très probablement les liens étroits qui existent entre la régulation de la transition G1, l'expression des CDKI tels que p21(waf1/cip1), et l'induction de la différenciation cellulaire. (Trump, 2018).

Biologistes des cellules cancéreuses en général, comme les translocations et l'instabilité chromosomiques, et le rôle des cellules souches adultes engagées. En effet, la capacité de se différencier facilement en réponse à des signaux externes et internes a fasciné les chercheurs en leucémie, qui ont cherché à comprendre pourquoi les cellules leucémiques semblent échouer à certains stades de différenciation. C'est dans ce contexte que, dans les années 1980, les chercheurs ont envisagé un rôle pour le VDR et le récepteur de l'acide rétinoïque (RAR) pour réactiver les programmes de différenciation dormants dans les thérapies dites de différenciation.

Au cours des deux décennies suivantes, les chercheurs ont commencé à révéler comment ces récepteurs incitent à la restriction mitotique et facilitent les programmes de différenciation, et comment la discordance sur le contrôle et l'intégration de ces processus est centrale dans la leucémogénèse. Malgré ces efforts, l'exploitation clinique de ces récepteurs s'est largement avérée équivoque. La seule exception à cet échec de traduction a été l'exploitation de la signalisation RAR chez les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire.

Encore une fois, la compréhension de la signalisation de base derrière cette application s'est avérée importante pour le développement de la compréhension de la régulation épigénétique épigénétique de la transcription et la promesse des inhibiteurs d'HDAC. Dans ce contexte, divers groupes, dont celui de Studzinski, ont travaillé sans relâche à l'exploration des mécanismes de résistance à la signalisation VDR et des méthodes d'exploitation et ont récemment démontré, de

manière élégante, un rôle du VDR dans la régulation négative du miR181a, qui, lorsqu'il n'est pas contrôlé, dégrade p27(kip1). Ainsi, l'activation indirecte du VDR augmente l'expression de p27(kip1), initie l'arrêt du cycle cellulaire et engage les cellules vers la différenciation. Le contrôle transcriptionnel des miRNAs et leurs effets biologiques sont clairement un domaine en expansion rapide, et les membres de la superfamille NR sont impliqués dans leur régulation. Un rôle pour le VDR pour gouverner l'expression de ce miARN régulateur et, surtout, de placer son rôle dans la carte bien comprise de la différenciation est tout à fait nouveau (Song, 2008).

I.7.6.2. Détection des dommages à l'ADN

Un domaine important et émergent, tant en termes de physiologie que d'exploitation thérapeutique, est le rôle que le VDR ligandé semble jouer dans le maintien de l'intégrité génomique et la facilitation de la réparation de l'ADN. Il semble y avoir une étroite coopération entre les actions de la VDR et la voie de suppression des tumeurs p53. Le maintien de la fidélité génomique dans un contexte d'auto-renouvellement est essentiel au développement normal et à la fonction adulte de nombreux tissus, notamment les glandes mammaires, la prostate et le côlon. Par exemple, dans la glande mammaire, les membres de la famille p53 jouent un rôle dans le développement et le maintien de la glande. Les animaux P63 *-/-* présentent une absence de structures mammaires et d'autres structures épithéliales, associée à un échec de l'engagement de la lignée (Barbieri, 2006), tandis que les animaux p53 *-/-* présentent une involution retardée de la glande mammaire, reflétant les animaux *Vdr -/-*, et une plus grande susceptibilité aux tumeurs (Blackburn, 2002).

Le chevauchement entre p53 et VDR semble s'étendre au-delà des phénotypes cellulaires. Le VDR est une cible transcriptionnelle commune de p53 et p63 (Kommagani, 2006) et le VDR et p53 partagent une cohorte de gènes cibles directs associés à l'arrêt du cycle cellulaire, à la transduction du signal et à la mort cellulaire programmée, notamment CDKN1A, GADD45A, RB1, PCNA, Bax, IGFBP3, TGFB1/2 et EGFR (Vousden, 2002). Au niveau transcriptionnel, les hétérodimères de VDR et les tétramères de p53 s'associent, par exemple, avec les facteurs de remodelage de la chromatine CBP/p300 et le SWI/SNF pour initier la transactivation (Lee, 2002).

Ensembles distincts d'histone désacétylases. En effet, les études de dissection du promoteur de CDKN1A ont révélé des sites adjacents de liaison à p53 et VDR, suggérant des régions réactives composites. L'ensemble de ces résultats suggère que les environnements dépourvus de 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ renforcent la signalisation de p53 pour réguler le processus de régulation. Augmentent la signalisation de p53 pour réguler négativement la mitose (Deeb, 2007).

De même, le rôle de la 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ dans la peau suggère également ses effets chimiopréventifs. La lumière UV provenant de l'exposition au soleil a plusieurs effets sur la peau ; la lumière UVA induit des dommages à l'ADN en augmentant le niveau des espèces réactives de l'oxygène (ROS), mais, ce qui est important, la lumière UVB catalyse également la conversion du 7-déhydroxycholestérol en 25(OH)-D et induit l'expression de VDR. En outre, les gènes antimicrobiens et anti-inflammatoires constituent un autre sous-ensemble de cibles de VDR qui sont induites par les rayons UV. La suppression de la réponse inflammatoire adaptative est considérée comme protectrice pour plusieurs raisons. Les tissus enflammés contiennent davantage de ROS, qui peuvent à leur tour endommager l'ADN et empêcher le bon fonctionnement des mécanismes de réparation de l'ADN. De plus, l'induction de cytokines et de facteurs de croissance associés à l'inflammation agit pour augmenter le potentiel prolifératif des cellules.

Le NF- κ B est un médiateur clé de l'inflammation et le VDR atténue ce processus en régulant négativement la signalisation du NF- κ B (Szeto, 2007). Ce contrôle par le VDR est mis en évidence par des études montrant que les souris VDR $^{-/-}$ sont plus sensibles aux produits chimiques qui induisent une inflammation que leurs homologues de type sauvage (Froicu, 2007). L'effet normalement protecteur de l'inflammation qui se produit dans d'autres conditions est perdu par la suppression VDR, mais il est compensé par l'induction d'une cohorte de gènes antimicrobiens et antifongiques (Gombart, 2005). L'induction d'antimicrobiens permet non seulement d'éviter les infections dans les tissus endommagés, mais peut aussi être cytotoxique pour les cellules dont les niveaux de phospholipides anioniques sont plus élevés. Phospholipides anioniques dans leurs membranes, une caractéristique commune des cellules transformées (Zasloff, 2005).

Enfin, et plus récemment, des stratégies de réseau ont été utilisées chez différentes souches de souris présentant une altération de leur comportement. Différentes souches de souris présentant une sensibilité altérée au cancer de la peau. Il est remarquable que, dans ces cribles non biaisés, le VDR apparaît comme un point de contrôle nodal clé pour déterminer la sensibilité aux tumeurs cutanées, car il régule à la fois le renouvellement de l'auto-renouvellement et l'infiltration inflammatoire (Quigley, 2009).

La question clé, et centrale pour exploiter tout potentiel thérapeutique de ce récepteur, est de savoir pourquoi le VDR exerce de telles actions pléiotropiques ? Une explication possible de ce pléiotropisme est qu'il représente une adaptation de la peau à l'exposition aux UV, associant l'importance primordiale de l'initiation de la synthèse de 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ à la protection de l'intégrité des cellules et des tissus. Ainsi, les actions de VDR sont capables de maximiser la synthèse de la production de 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ initiée par les UV, tout en contrôlant l'étendue de l'inflammation locale qui peut résulter de l'exposition au soleil. Pour compenser la perte potentielle

de protection associée à l'immunosuppression, le VDR est le médiateur d'une série d'actions antimicrobiennes. De même, la protection génomique locale est assurée par la régulation à la hausse de gènes cibles qui induisent l'arrêt G0/G1, la coopération avec p53 et l'induction de la différenciation cellulaire. Il est toujours possible que la convergence fonctionnelle entre la famille p53 et la signalisation VDR, qui est apparue dans le derme comme une adaptation évolutive pour contrebalancer les exigences physiologiques contradictoires de la synthèse de la vitamine D et de la protection du génome, soit maintenue dans les systèmes épithéliaux, tels que le système de santé de l'enfant. Systèmes épithéliaux, tels que la muqueuse de la glande mammaire, pour se protéger contre des génotoxiques provenant soit de l'environnement, soit d'une inflammation locale (Trump, 2018).

I.7.6.3. Mort cellulaire programmée

Les actions de VDR, notamment dans les cellules de cancer du sein MCF-7, sont associées à une induction profonde et rapide de l'apoptose, indépendamment de la teneur en p53. Cela pourrait refléter le rôle du VDR dans l'involution de la glande mammaire post-lactation. Les cibles transcriptionnelles directes qui régulent ces actions restent insaisissables, bien qu'il existe des preuves de l'implication de la famille des protéines BAX (Blutt, 2000). L'induction de la mort cellulaire programmée après un traitement par 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ est également associée à une augmentation de la production de ROS. Le traitement par 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ régule à la hausse VDUP1, qui code pour la protéine 1 régulée par la vitamine D, qui se lie à la thiorédoxine, protéine réductrice de disulfure, et inhibe sa capacité à neutraliser les ROS, potentialisant ainsi l'apoptose induite par le stress (Song, 2003). Dans d'autres cellules, la réponse apoptotique est retardée et moins prononcée, ce qui reflète probablement des effets moins directs. L'ensemble de ces données suggère que l'ampleur et le moment des événements apoptotiques dépendent de l'intégration des actions du VDR avec d'autres systèmes de signalisation cellulaire. Cette régulation de l'apoptose dans les lignées cellulaires cancéreuses humaines reflète, bien sûr, l'absence d'apoptose dans les chondrocytes chez les animaux Vdr $^{-/-}$ (Boyan, 2006).

Chapitre II

Généralités sur le cancer

Chapitre II. Généralités sur le cancer

II.1. Introduction à la pathologie de cancer

En se multipliant de façon anarchique, les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent (organes). Les cellules cancéreuses peuvent également essaimer à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur, ou circuler sous forme libre. En détruisant son environnement, le cancer peut devenir un réel danger pour la survie de l'être vivant (Albert, 2017).

II.1.1. La cellule, définitions et notions de base

Le corps humain est complexe et présente, globalement, 3 niveaux d'organisation qui sont les organes (par exemple, le cœur, le cerveau, les poumons, etc.) qui ont tous un rôle différent et souvent fondamental dans le fonctionnement du corps. Les tissus qui composent les organes (par exemple, les muscles, les glandes, etc.) et structurent le corps (le squelette, la peau). Les cellules, enfin, qui sont l'unité de base des tissus, et qui présentent elles même une organisation microscopique et complexe. Véritables petites usines autonomes, les cellules cohabitent et communiquent de façon harmonieuse afin de préserver l'architecture et les fonctions propres à chaque organe ou système. Elles sont constituées d'une enveloppe : membrane équipée de petites structures (récepteurs) permettant la communication avec l'environnement, De différents équipements internes qui sont essentiels au maintien en vie de la cellule et lui permettent de jouer son rôle dans le corps. D'un noyau situé également à l'intérieur de la cellule et qui contient toute l'information génétique que la cellule utilise pour savoir comment fonctionner : 46 chromosomes organisés en 23 paires et constitués de « gènes ».

II.1.2. Qu'est-ce qu'une cellule cancéreuse ?

C'est une cellule qui devient totalement indisciplinée, suite à une agression ou un dommage et liée à une modification de la structure d'une gène ; c'est ce qu'on appelle une « mutation ». Parfois, l'agression est violente et courte. Le plus souvent elle est de faible intensité, mais s'étend sur une longue période. Cette altération intime de la cellule constitue la base même de tous les cancers. La cellule n'arrête plus de se multiplier, et reste en vie dans un organe où habituellement les cellules meurent et se renouvellent rapidement. Cette prolifération va aboutir à la formation de la tumeur, qui, en se développant arrive à détruire les cellules normales avoisinantes (Sherwood, 2015).

II.1.3. Comment passe-t-on d'une cellule cancéreuse à un cancer ?

Une cellule cancéreuse se multiplie beaucoup : elle commence à former un regroupement de cellules. Ces cellules ne ressemblent plus beaucoup aux autres cellules voisines : leur noyau est plus gros, traduisant leur intense activité, parfois leur taille est également plus grande, voire énorme. Les premiers regroupements de cellules sont généralement sans danger, restent "sous contrôle" (ne se développent pas). Ils sont parfois même détruits par le système immunitaire. Il faut un regroupement d'environ 100.000 cellules pour que l'on commence à parler de tumeur.

Une tumeur devient dangereuse (maligne) lorsqu'elle commence à "s'infiltrer", c'est-à-dire que les cellules cancéreuses au lieu de rester groupées les unes aux autres, commencent à former des extensions vers des zones voisines. Cette infiltration devient néfaste car les cellules cancéreuses commencent à détruire les cellules normales, et mettent en danger le fonctionnement de l'organe (Fanit et al., 2021)

II.1.4. Qu'est-ce qu'une métastase ?

La cellule cancéreuse peut se "détacher" de la tumeur, migrer dans une autre partie du corps (par le sang ou par la lymphe) et s'installer dans un autre endroit, voire un autre organe pour créer une nouvelle tumeur. Les tumeurs créées dans un endroit différent sont appelées métastases. Ainsi, une métastase d'un cancer du sein situé dans le poumon sera constituée de cellules de cancer du sein (Rodrigues, 2018).

II.2. Epidémiologie du cancer:

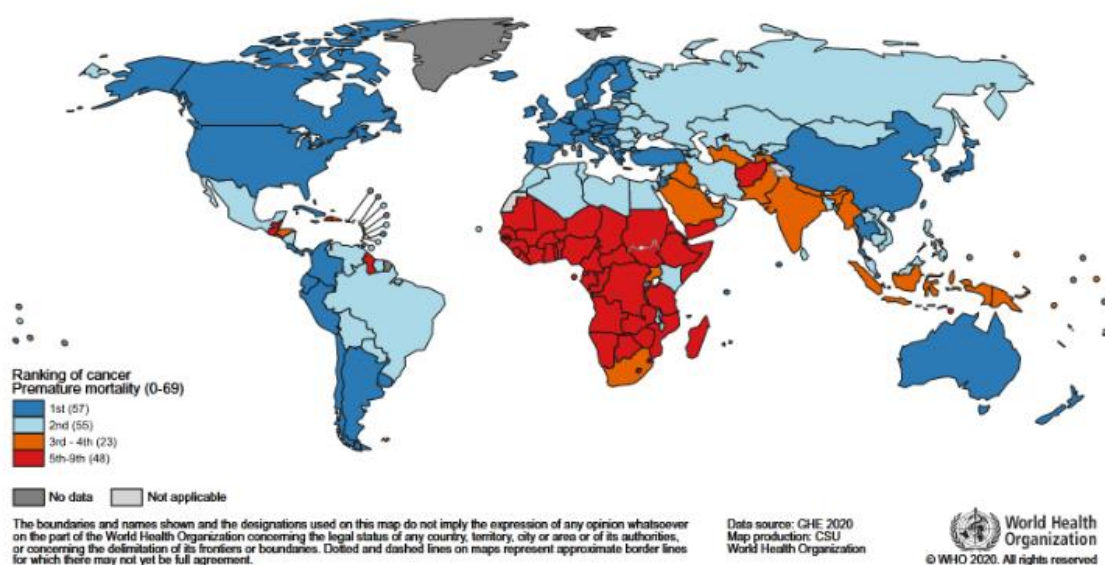


Figure 5. Classement national de cancer ou il est le cause de la mortalité dont la mort est inférieure a 70 ans (Sung et al., 2021).

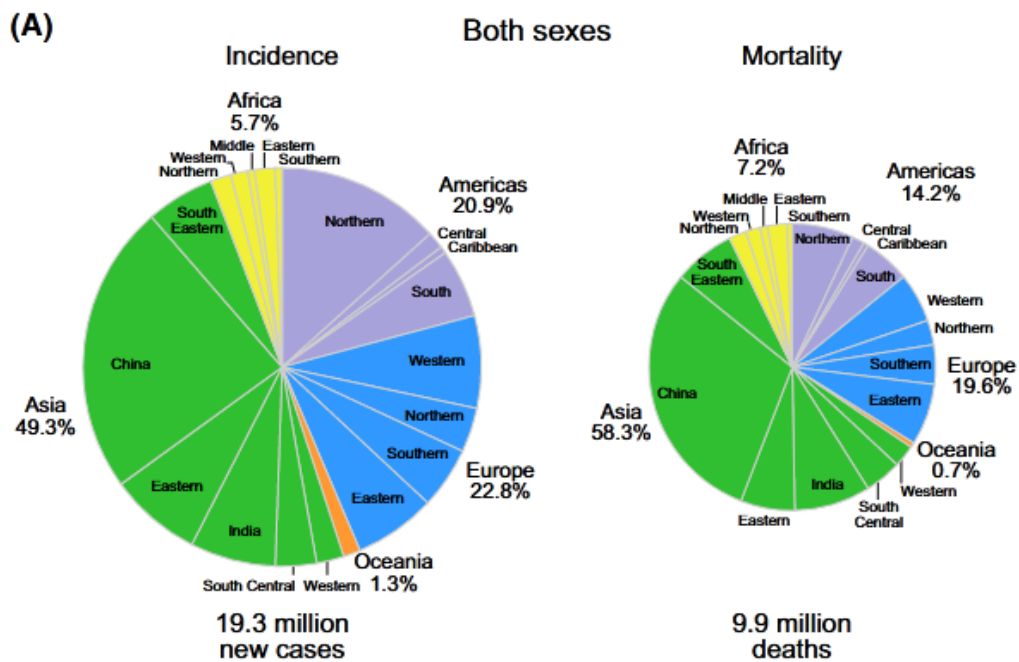


Figure 6. Le taux d'incidence et de la mortalité de cancer dans le monde (Sung et al., 2021).

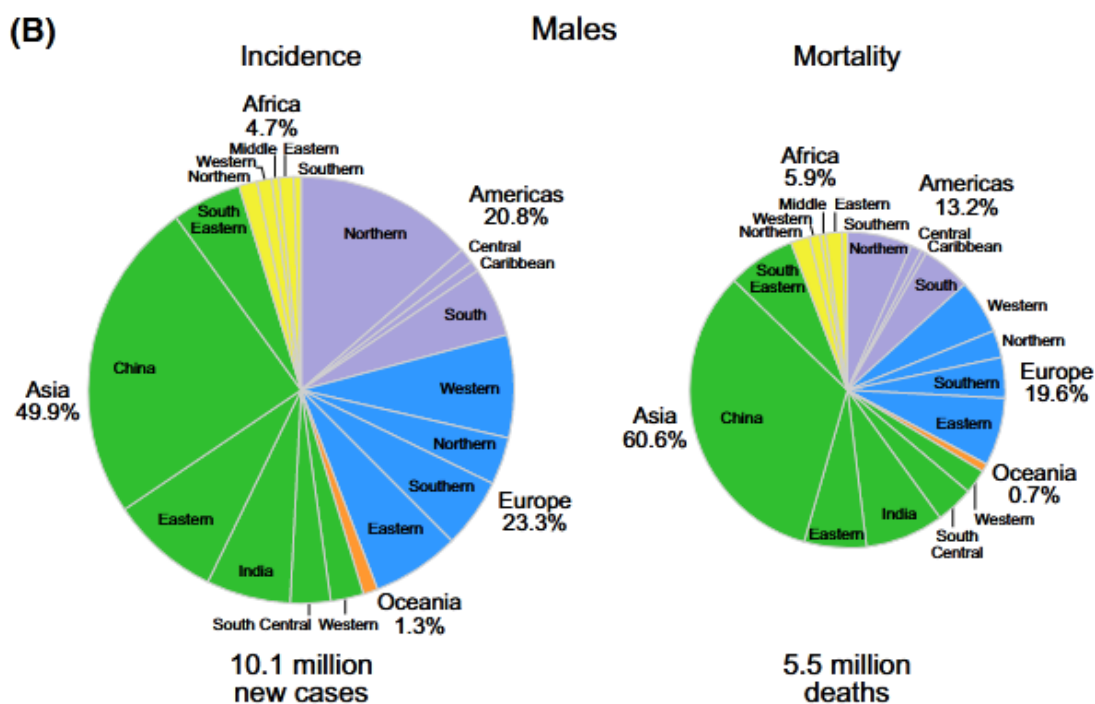


Figure 7. Le taux d'incidence et de la mortalité de cancer dans le monde chez l'homme (Sung et al., 2021).

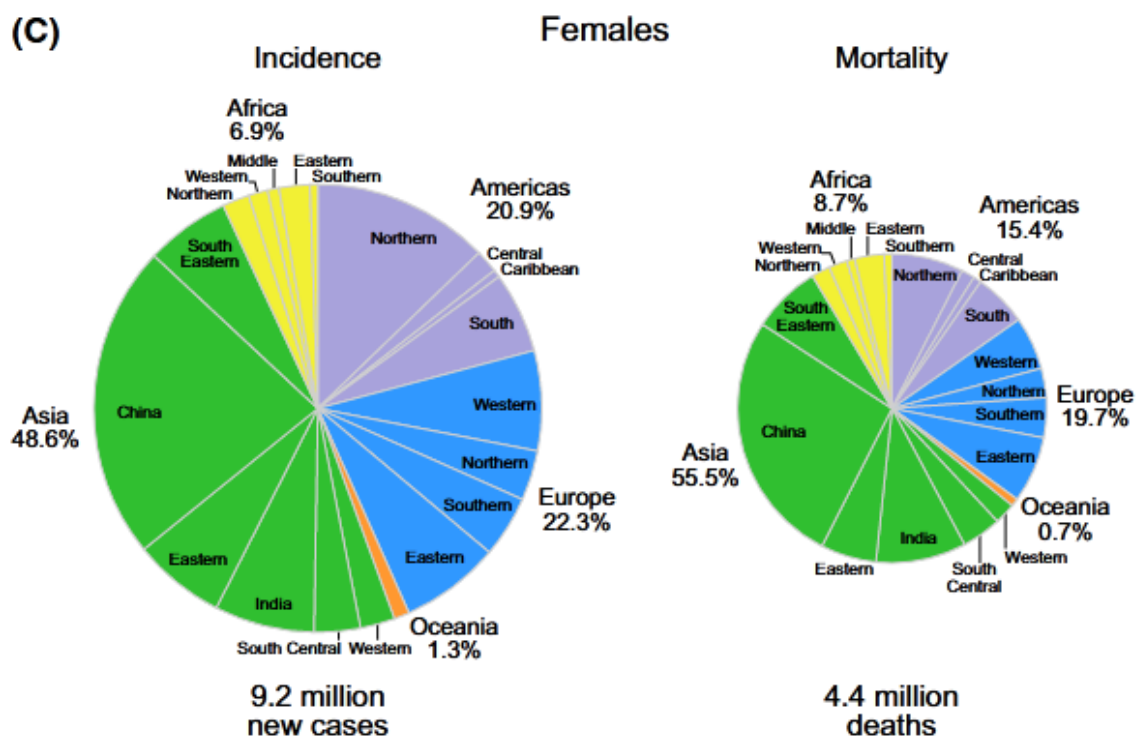


Figure 8. Le taux d'incidence et de la mortalité de cancer dans le monde chez la femme (Sung, 2021)

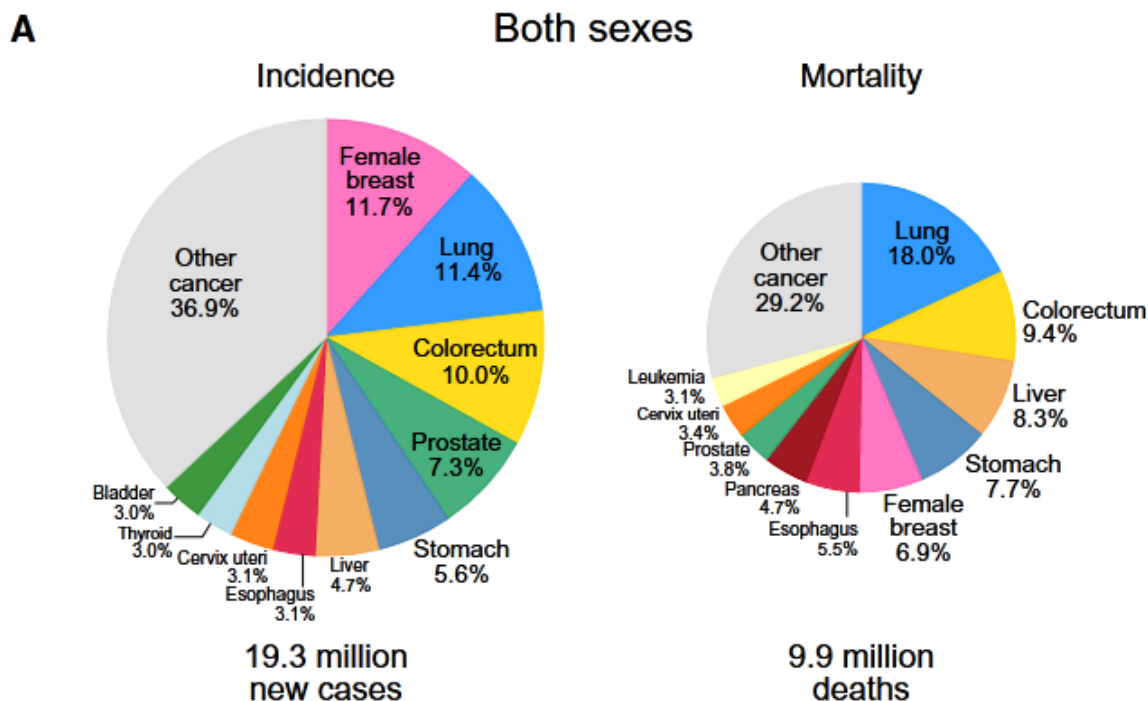


Figure 9. Le taux d'incidence et de la mortalité de certains types de cancer dans le monde (Sung et al., 2021).

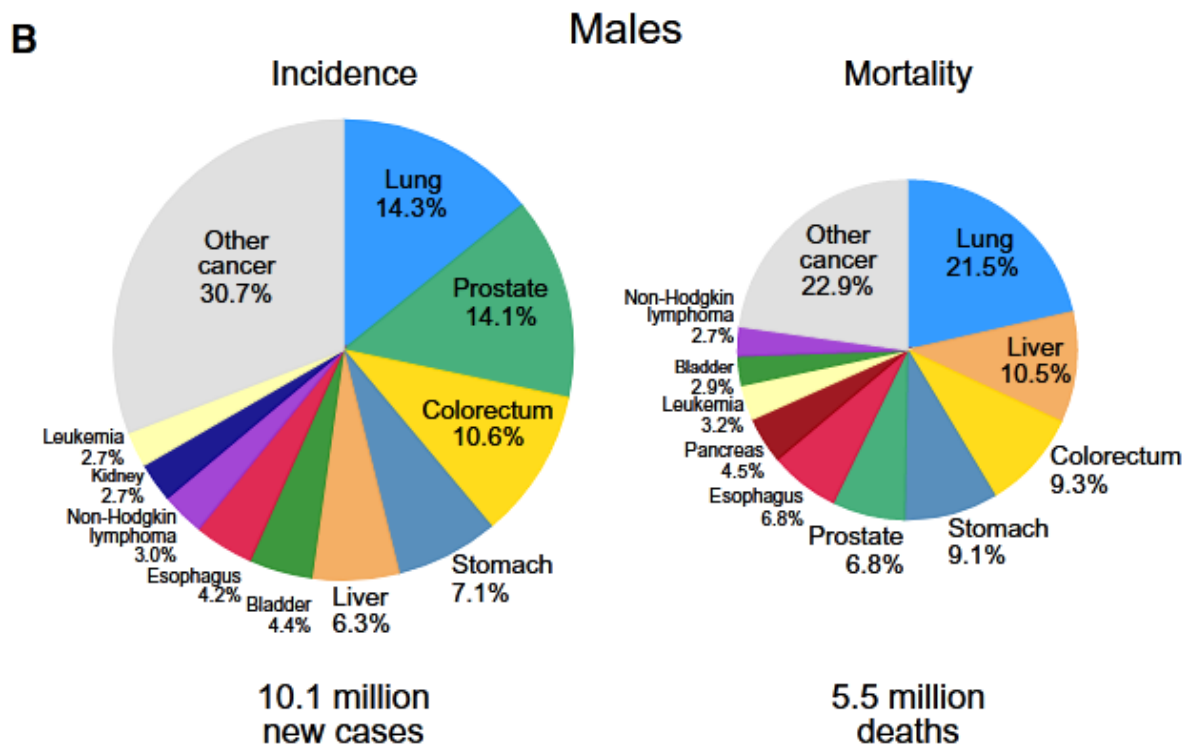


Figure 10. Le taux d'incidence et de la mortalité de certains types de cancer chez l'homme (Sung et al., 2021).

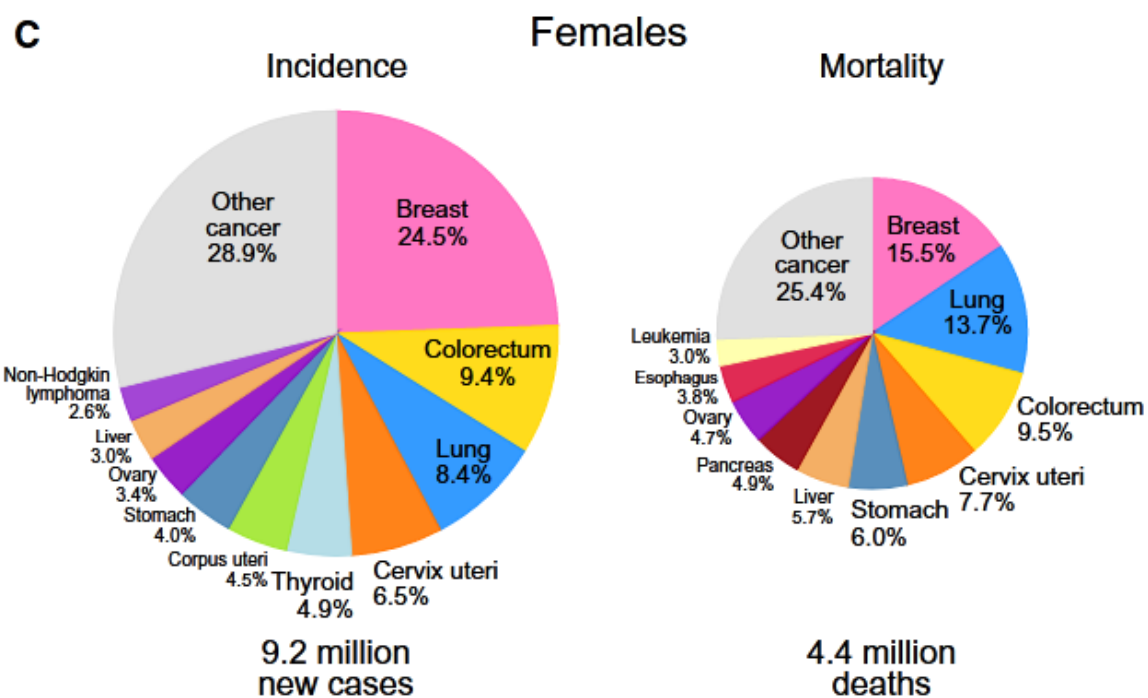


Figure 11. Le taux d'incidence et de la mortalité de certains types de cancer chez la femme. (Sung et al., 2021)

II.3. Facteurs de risque d'un cancer :

Les cancers sont des maladies multifactorielles. L'étude des mécanismes biologiques qui sont à l'origine des cancers (ou cancérogenèse) a permis d'identifier un certain nombre de facteurs qui augmentent le risque de cancer (bey Hafida & Malika).

On dissocie généralement les facteurs de risque en deux groupes : les facteurs évitables et les facteurs non évitables. Les premiers sont des éléments relatifs à notre comportement ou nos habitudes de vie : le tabac et l'alcool sont les principaux, l'alimentation, le soleil, les infections par certains virus ou certaines bactéries... Autant de facteurs sur lesquels il est souvent possible d'agir. Les facteurs non évitables sont, quant à eux, liés à notre âge, notre sexe, notre patrimoine génétique (Pierre, 2019).

II.3.1. Les risques liés aux comportements :

II.3.1.1. Le tabac

Le tabac est le principal facteur de risque de cancer connu.

II.3.1.2. La consommation d'alcool

II.3.1.3. L'alimentation

Certaines habitudes alimentaires sont également impliquées dans la survenue des cancers : L'excès de viande rouge (porc, bœuf, veau, mouton, agneau, abats... > 500 g par semaine) ou de charcuterie (>150 g par semaine) augmente le risque de cancer colorectal. En outre, les viandes cuites au grill ou barbecue seraient plus nocives et la présence de nitrites dans les charcuteries, un additif alimentaire servant de conservateur, semble également contribuer à ce risque (Beslay, 2021), l'excès de sel et d'aliments salés expose à un surrisque de cancer de l'estomac (Gaillard, 2019).

II.3.1.4. L'exposition excessive aux ultra-violets

L'exposition aux UV du soleil ou des cabines de bronzage est un facteur de risque bien connu de cancer de la peau. Plus de 80% de ces cancers sont liés à des expositions excessives aux UV (Duval et al., 2015).

II.3.1.5. La sédentarité, L'absence d'activité physique, le surpoids et l'obésité

Tous ces facteurs sont associés à une augmentation du risque de développer certains cancers. La sédentarité aurait été responsable de près de 3 000 nouveaux cas de cancers chez l'adulte pour l'année 2015 en France. Le lien entre les deux peut s'expliquer par différents mécanismes ; les effets directs de l'activité physique sur les taux de certaines hormones et

molécules impliquées dans le fonctionnement cellulaire (diminution des taux d'insuline...), une réduction de l'altération de l'équilibre physico-chimique des cellules et de l'inflammation, une accélération du transit intestinal réduisant le temps d'exposition de la muqueuse digestive à des substances cancérigènes d'origine alimentaire, une diminution du taux d'œstrogènes après la ménopause et une amélioration de l'immunité, ou encore un effet sur le contrôle du poids car la masse grasse en excès est également associée à un surrisque de cancer.

Aussi, une activité physique suffisante et régulière (30 minutes d'activité physique dynamique par jour) est associée à une diminution du risque de cancer du côlon, du sein (avant et après la ménopause) et de l'endomètre. Le surpoids et l'obésité sont également des facteurs de risque de développer certains types de cancers or, en 2015, 54 % des hommes et 44 % des femmes de 18 à 74 ans étaient en surpoids ou obèses (soit un adulte sur deux). Ainsi, on estime que 5,4 % des cancers sont liés à une surcharge pondérale, soit 18 639 cas de cancers en 2015.

Concrètement, 5 kg/m² d'Indice de Masse Corporelle (IMC) supplémentaires augmenteraient le risque individuel de cancer de l'œsophage de 55 %, celui de cancer de l'endomètre de 52 % ou celui de cancer du rein de 31 %. Dans une moindre mesure, le risque de cancers du côlon, du rectum, du pancréas et du sein (chez la femme ménopausée) serait aussi augmenté par une surcharge pondérale. Cela s'explique par les modifications métaboliques engendrées par le surpoids et le développement du tissu grasseux qui stimulent la production de différents composés (hormones, facteurs de croissance...) dont l'influence sur la multiplication et la différenciation des cellules est avérée. Chez la femme, le tissu grasseux stocke facilement les hormones comme les oestrogènes, expliquant le risque accru de développer un cancer hormonodépendant comme le cancer du sein ou de l'endomètre (Ancellin et al., 2021).

II.3.2. Les risques liés à l'environnement

II.3.2.1. Polluants d'origine physique ou chimique

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a évalué et classé une soixantaine de pesticides potentiellement cancérigènes pour l'homme mais à ce jour seuls les insecticides arsenicaux sont considérés comme certainement cancérigènes.(Bourniquel, 2002).

II.3.2.2. Agents infectieux

Les principaux sont :

- **Papillomavirus humains (HPV)**, associés au développement de cancers de la zone anogénitale : cancers du col de l'utérus, de l'anus, du pénis et de la cavité orale (en particulier de l'oropharynx).(Fradet-Turcotte, 2011) Environ 70 % des cancers du col de

l'utérus sont attribuables à deux papillomavirus humains (HPV 16, HPV 18). Aujourd'hui, il existe des vaccins contre ces HPV (Salvadori, 2018).

- **Virus des hépatites B et C** sont responsables de 70 à 80 % des cancers du foie (hépatocarcinome). Ils augmentent aussi le risque de lymphomes non hodgkiniens. Il existe un vaccin contre le virus de l'hépatite B (Yu et al., 2000).
- *Helicobacter pylori* est responsable d'au moins 80 % des cancers de l'estomac et des lymphomes gastriques non hodgkiniens (Diebold, 2000).
- **VIH** augmente fortement les risques de sarcome de Kaposi et de cancer du col de l'utérus. L'infection par le VIH apparaît aujourd'hui également associée à un accroissement du risque de plusieurs autres cancers : lymphomes malins hodgkiniens et non-hodgkiniens, cancers de l'anus, de la peau, du poumon, du foie...(Lavolé et al., 2014).
- **Virus d'Epstein-Barr (EBV)**, à l'origine de lymphomes de Burkitt, de lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens, de cancers du nasopharynx (Tahri et al., 2003).

II.3.3. Risques liés à l'individu et son histoire

II.3.3.1. L'âge

L'avancée en âge augmente la probabilité d'avoir un cancer. En effet, plus le temps s'écoule et plus le nombre de lésions susceptibles de s'accumuler dans les cellules augmente. Ainsi, plus nous vieillissons et plus nous avons de risque de voir une de nos cellules devenir anormale et conduire à la formation d'une tumeur.(Drouillard et al., 2018).

II.3.3.2. Hormones

L'imprégnation hormonale de l'organisme au cours de la vie peut modifier le risque de certains cancers, essentiellement le cancer du sein : l'âge de la puberté et de la ménopause, le nombre de grossesses, l'âge auquel elles ont été menées, la prise de contraceptifs oraux ou de traitements hormonaux substitutifs à la ménopause (THS) ont un impact (Sénéchal et al., 2015).

II.3.3.3. Origine héréditaire :

Il existe des mutations génétiques transmissibles au sein des familles qui augmentent le risque de développer certains cancers : les mutations congénitales. Ces mutations sont présentes dès la naissance et se retrouvent dans toutes les cellules de l'organisme. Être porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes ne se traduit pas systématiquement par l'apparition d'un cancer, mais augmente le risque d'en développer un. C'est ce que l'on appelle une prédisposition génétique. Environ 5 % des cancers auraient une origine héréditaire, c'est-à-dire qu'ils seraient déclenchés par une altération génétique héritée de ses parents. Par exemple, chez une femme

porteuse d'une mutation sur le gène *BRCA1* ou du *BRCA2*, le risque de cancer du sein est élevé, variant de 40 % à 80 % au cours de la vie selon le type de mutation ou encore l'hygiène de vie, contre environ 10 % en population générale. À ce jour, plus de 80 gènes de prédisposition génétique aux cancers ont été identifiés (Janin, 1995).

On estime ainsi que 5 % des cancers de l'ovaire et du sein (*BRCA1* et *BRCA2* sont les deux gènes le plus souvent impliqués) et 3 % des cancers du côlon et du rectum (syndrome de Lynch ou cancer colorectal héréditaire sans polypose HNPCC) seraient liés à une prédisposition génétique héréditaire (dans la majorité des cas, les gènes impliqués sont des gènes de la famille MMR : *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*) (Jégu et al., 2015).

Une prédisposition familiale est également impliquée dans 10 % des cas de mélanome cutané. Les gènes identifiés sont *CDKN2A* et *CDK4*. (Bataille, 2006), Le risque de développer un cancer est également très élevé en cas de syndrome de Li-Fraumeni causé par des mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53*. Environ 70 % des hommes et près de 100 % des femmes atteints de ce syndrome auront un cancer avant l'âge de 70 ans (cancer du sein précoce, sarcomes osseux et des tissus mous ou encore tumeurs cérébrales) (Lavoué et al., 2017).

D'autres cancers, plus rares, ont presque toujours une origine héréditaire. C'est notamment le cas des rétinoblastomes (mutation du gène *RB1*), certaines tumeurs pédiatriques de l'oeil, ou des tumeurs du rein (tumeur de Wilms due à une mutation du gène *WT-1*) (Desjardins et al., 2004).

II.3.3.4. Mutations constitutionnelles

Outre les prédispositions génétiques qui découlent de mutations génétiques transmises à la naissance, d'autres éléments – facteurs environnementaux ou erreurs de réparation de l'ADN – occasionnent des altérations génétiques qui peuvent survenir tout au long de la vie dans une cellule ou un petit groupe de cellules (on parle d'altérations « constitutionnelles »).

Il peut s'agir de mutations ponctuelles ou de réarrangements entre chromosomes, qui concernent potentiellement plusieurs gènes. Ces altérations peuvent être à l'origine de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse, notamment si elles touchent des gènes impliqués dans le contrôle de la croissance ou des divisions cellulaires (on les appelle les oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs) ou des gènes de réparation de l'ADN. Ces phénomènes expliquent un bien plus grand nombre de cas de cancers que les prédispositions génétiques héréditaires.

II.3.3.5. Traitements

Les traitements immunosuppresseurs administrés contre les maladies inflammatoires ou auto-immunes ou en cas de greffe d'organe, sont associés à un risque augmenté de cancer, certains traitements anticancéreux de radiothérapie, chimiothérapie ou hormonothérapie (tamoxifène notamment) peuvent aussi augmenter le risque de cancer, en particulier celui de cancers hématologiques et cutanés. Mais ces cas sont exceptionnels, moins de 0,02 % des cas pour la radiothérapie par exemple (Jouglar et al., 2020).

II.4. Dépistage et moyens de détection d'un cancer

Dépister permet de diagnostiquer tôt certains cancers, avant l'apparition de symptômes, et de pouvoir mieux les soigner, mais aussi de limiter les séquelles liées aux traitements utilisés. Dans certains cas, le dépistage peut même permettre d'éviter l'apparition d'un cancer, grâce au repérage et au traitement d'une anomalie qui aurait pu évoluer vers un cancer.

II.4.1. Détecter tôt pour mieux soigner :

Pour beaucoup de cancers, plus le diagnostic est fait tôt, moins les traitements sont lourds et meilleures sont les chances de guérison. L'intérêt du diagnostic précoce est ainsi de mieux soigner, mais aussi de limiter les séquelles liées à certains traitements (Delalogue et al., 2016).

II.4.2. Démarche de dépistage

L'objectif du dépistage est de pouvoir diagnostiquer un cancer à un stade précoce, même s'il ne produit pas encore de symptômes, pour favoriser les chances de guérison (Mari et al., 2019). Dans certains cas, le dépistage peut permettre de détecter une lésion dite « précancéreuse » et d'agir préventivement pour éviter son évolution vers un cancer. On peut ainsi détecter des lésions précancéreuses pour le cancer du col de l'utérus et le cancer colorectal (Dauplat et al., 2020).

II.4.3. Les cancers qui se dépistent :

On ne sait pas encore dépister tous les types de cancer. Proposer un dépistage suppose qu'un certain nombre de critères soient rassemblés. Ces critères concernent : La maladie elle-même : il faut qu'elle soit fréquente et entraîne une mortalité importante, mais aussi qu'elle soit détectable à un stade auquel elle peut être soignée ; La performance des tests de dépistage ; L'existence de traitements efficaces pour ce type de cancer. Par ailleurs, les cancers peuvent se dépister selon différentes modalités :

- On parle de dépistage « organisé » lorsque les pouvoirs publics invitent à intervalles réguliers une partie de la population à pratiquer régulièrement un examen bien précis.

- On parle de dépistage « individuel » lorsque cette démarche est envisagée dans le cadre de la relation entre un patient et son médecin. Par ailleurs, pour les personnes présentant des facteurs de risque particuliers, une surveillance spécifique est proposée (Vallata, 2011).

II.4.4. Détection précoce : identifier les signes d’alerte

L’autre moyen d’agir pour permettre un diagnostic précoce de cancer est la détection précoce, en présence de symptômes ou de signes d’alerte. Ainsi, les cancers de la peau ne peuvent pas être « dépistés » au sens strict puisqu’on ne peut pas les identifier avant l’apparition de symptômes. Il est cependant possible de les détecter précocement, grâce à un examen régulier.

II.4.4.1. Identifier les signes d’alerte :

Même en cas de dépistages effectués régulièrement, il est important de rester attentif à certains symptômes, es symptômes ne signifient pas nécessairement que vous avez un cancer. Ils peuvent être la conséquence d’autres problèmes de santé. Toutefois, il est important de les surveiller et de ne négliger aucun signe inhabituel.

- Douleurs inexplicables ou ne passant pas ;
- Problèmes respiratoires ou de la bouche : essoufflement, ulcération de la bouche qui ne guérit pas, toux persistante ;
- Problèmes digestifs ou urinaires : selles plus fréquentes, ballonnements persistants, problèmes digestifs ou brûlures d’estomac persistants, problème urinaire ;
- Saignements : saignements vaginaux inexplicables, sang dans les selles, sang dans les urines, tousser ou cracher du sang ;
- Changements ou manifestations physiques : changement inhabituel d’un sein, perte de poids inexplicable, nouveau grain de beauté ou modification d’un grain de beauté, apparition d’une grosseur ou d’un gonflement, voix rauque ou enrouée, difficultés à avaler, importantes sueurs nocturnes.

Si vous constatez la présence d’un ou de plusieurs de ces signes, il est recommandé de consulter votre médecin. Il vous prescrira des examens complémentaires pour déterminer l’origine de ces symptômes.

II.4.4.2. Dépistage du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il constitue également la principale cause de mortalité par cancer chez les femmes. Plusieurs actions peuvent être mises en place afin de favoriser une détection précoce du cancer du sein. L’intérêt est de pouvoir soigner ce cancer plus facilement et de limiter les séquelles liées à certains traitements.

Un examen clinique de vos seins (palpation) par un professionnel de santé est recommandé tous les ans dès l'âge de 25 ans (ELHADRI, 2018).

Si vous avez entre 50 et 74 ans et que vous n'avez ni symptôme, ni facteur de risque autre que votre âge, une mammographie tous les deux ans, complétée si nécessaire par une échographie, est recommandée. Dans la cadre du programme de dépistage organisé du cancer du sein, une deuxième lecture systématique des mammographies jugées normales est assurée, par sécurité, par un second radiologue expérimenté. Comme tout acte médical, le dépistage a des bénéfices mais aussi des limites. Il est important de s'informer avant de décider en connaissance de cause de réaliser un dépistage (Veron et al., 2022).

II.4.4.3. Dépistage du cancer colorectal

Le cancer colorectal, ou cancer du côlon-rectum, dépister ce cancer est simple grâce au test immunologique. Ce test rapide et efficace, est à faire chez soi. Il s'adresse aux femmes et aux hommes, de 50 à 74 ans, invités tous les 2 ans par courrier au programme national de dépistage du cancer colorectal et ne présentant ni symptôme, ni antécédents personnels ou familiaux de polype, de cancer ou de maladie touchant le côlon ou le rectum, ni facteur de risque particulier. Ou bien sur d'autres examens spécifiques si le malade a présenté un risque élevé tel que le coloscopie, TDM avec injection de produit de contraste ...etc. (ABAKKA, 2019).

II.4.4.4. Dépistage du cancer de la prostate

Il n'est pas certain que ce dépistage permette d'éviter des décès liés au cancer de la prostate.

II.4.4.4.1. Toucher rectal

Cet examen de la prostate, inconfortable mais indolore, permet au médecin de vérifier le volume, la consistance et la texture sur une partie de la prostate. Un toucher rectal normal n'exclut pas un cancer car cet examen ne permet de détecter que des tumeurs palpables (Descazeaud et al., 2012).

II.4.4.4.2. Dosage de psa via une prise de sang

Le PSA (antigène prostatique spécifique) est une protéine produite par la prostate et présente normalement en petite quantité dans le sang. Si votre taux de PSA est élevé, cela peut être lié à la présence d'un cancer de la prostate et donc permettre de le détecter à un stade précoce, avant l'apparition d'éventuels symptômes. Cependant, un dosage élevé ne signifie pas toujours que vous avez un cancer. En effet, d'autres maladies (hypertrophie de la prostate, prostatite ou infection urinaire) peuvent aussi augmenter le taux de PSA dans le sang. Face à une augmentation du PSA, des examens complémentaires (dont des biopsies) seront le plus souvent prescrits pour

vérifier la présence d'un cancer. Dans 70% des cas, il s'avère qu'un dosage de PSA élevé n'était en réalité pas lié à un cancer de la prostate et a inquiété l'homme à tort (Descazeaud et al., 2012).

II.5. Classification du cancer (TNM, grade, stade)

II.5.1. Examen anatomo-pathologique

Il s'agit d'une étape essentielle au diagnostic de cancer. Cela correspond à l'examen au microscope d'un prélèvement de la tumeur cancéreuse obtenue par une biopsie. Cela permet de confirmer la malignité de la lésion et de préciser le type et le grade du cancer.

II.5.2. Grade du cancer

Le grade d'une tumeur est établi sur plusieurs critères microscopiques dans l'examen de la cellule cancéreuse dont la différenciation. La ressemblance des cellules cancéreuses avec son tissu d'origine est plus ou moins fidèle. Ce niveau de ressemblance définit la différenciation qui intervient dans la détermination du grade de la tumeur. Un cancer est dit "bien différencié" si la ressemblance est très proche du tissu d'origine et à l'inverse, "peu différencié" ou "indifférencié", si son aspect est très différent. En général, plus le grade de la tumeur est élevé, plus son développement est rapide. Plus le grade est bas, plus l'évolution est lente et locale. Pour plusieurs cancers, le grade est quantifié de 1 à 3. Pour d'autres, il peut l'être de 1 à 4 ou de 1 à 5 et correspond au degré de différenciation cellulaire.

II.5.3. Classification histologique

Il existe plusieurs types de cancers, qui sont déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent. Parfois, les cancers sont simplement nommés selon l'emplacement dans le corps où ils ont pris naissance. Par exemple : cancer du sein ou de la prostate. La plupart des tumeurs bénignes et certaines tumeurs malignes ont le suffixe « ome » à la fin de leur nom. Lorsqu'une tumeur maligne porte le même nom qu'une tumeur bénigne, on ajoute le mot carcinome ou sarcome à la fin du nom pour spécifier qu'il s'agit d'un cancer. Il y a des exceptions : le lymphome et le mélanome sont toujours des cancers et souvent on ajoute le mot « malin » à leur appellation.

Tableau 3. les différents types de cancer, leur nomination, fréquences et localisation.

Principaux types de cancers	Tissu d'origine de la tumeur	Fréquence (estimation)	Localisations
Adénocarcinome	Épithélium (tissu de recouvrement des glandes)	85 % de tous les cancers	Sein, foie, rein, prostate, ovaire, thyroïde, colon, estomac, glandes salivaires, poumon...
Carcinome épidermoïde	Épithélium malpighien (peau, muqueuses, épiderme)	85 % de tous les cancers	Peau, voies digestives, poumon, sphère ORL (larynx, pharynx, cavité buccale), col utérin...
Sarcome	Tissu de soutien ou musculo-squelettique (os, muscles, tissu conjonctif ou graisseux...)	2 % de tous les cancers	Os, cartilage, tissu graisseux, vaisseaux...
Lymphome de Hodgkin	Lymphocytes B ou T, cancer caractérisé par la présence de grosses cellules atypiques	5 à 7 % de tous les cancers	Ganglions, rate
Lymphome non-Hodgkinien	Lymphocytes B ou T	5 à 7 % de tous les cancers	Ganglions, voies digestives, peau, cerveau, os, organes génitaux, poumon...
Leucémie	Cellules de la moelle osseuse (blastés)	4 % de tous les cancer	Sang
Myélome	Cellules de la moelle osseuse (plasmocytes)	4 % de tous les cancer	Moelle osseuse

II.5.4. Bilan d'extension

Le bilan d'extension d'une tumeur cancéreuse consiste à déterminer, au moyen d'examen diagnostiques cliniques et complémentaires, le stade de la maladie. Il a pour objectif de détecter la présence de métastases visibles. Outre l'examen clinique qui est essentiel, le bilan d'extension s'appuie sur des examens complémentaires tels que l'imagerie médicale, la médecine nucléaire et les analyses sanguines, entre autres. Au terme du bilan, le médecin a une description précise de la maladie qui lui permet de la classer dans un système de classification clinique.

II.5.5. Qu'est-ce que le TNM?

Le TNM est un système de classification des tumeurs cancéreuses solides de l'Union internationale contre le cancer (UICC). C'est le système de classification le plus fréquemment utilisé en oncologie. L'utilisation de ce type de classification permet aux médecins d'avoir un langage universel pour décrire le cancer. **T** pour tumeur, **N** pour ganglion (nodes en anglais), **M** pour métastases.

La tumeur primitive est définie en fonction de sa taille et de son extension aux tissus avoisinants et est classée de T0 à T4. Les ganglions sont classés en fonction de leur nombre, de la taille et de leur extension locale. Ils sont classés de N0 à N3. Les métastases sont classées en fonction de leur absence ou de leur présence et se classent de M0 à M1. Des lettres ABC peuvent être ajoutées aux chiffres pour donner plus de précision de l'étendue de la tumeur. Exemple : T1aN0M0 Certaines tumeurs peuvent être classées Tis qui signifie « in situ ». Ces tumeurs sont à leur premier stade de développement, avant qu'elles deviennent invasives.

Bien que la classification de base reste la même, chaque type de tumeur cancéreuse solide possède son propre système de classification TNM. En fonction de l'histoire naturelle de certains types de cancers, il existe d'autres systèmes de classification qui viennent préciser davantage le stade. Il en existe, entre autres, pour classer le mélanome, les cancers gynécologiques, les cancers hématologiques et les cancers colorectaux (Berghmans et al., 2019).

II.5.6. Qu'est-ce que le stade ?

Le stade représente le degré de dissémination d'un cancer donné. Il y a 4 stades qui globalement s'appuient sur le TNM et que l'on peut décrire ainsi : Le stade 1 qui correspond à une tumeur unique et de petite taille (ex : T1N0M0), Le stade 2 qui correspond à un volume local plus important (ex. : T2N0M0), Le stade 3 qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques et/ou des tissus avoisinants (ex : T1N1M0 ou T3N0M0), Le stade 4 qui correspond à une extension plus large et/ou une dissémination dans l'organisme sous forme de métastases (ex : T2N1M1 ou T4N0M0). Avec l'identification du type et du grade de la tumeur cancéreuse, le reste du bilan d'extension permet de définir le pronostic de la maladie et le plan de traitement (Coussy et al., 2019).

II.5.7. Le pronostic :

Un pronostic est l'acte par lequel le médecin évalue au meilleur de ses connaissances comment le cancer affectera une personne. Les statistiques de survie constituent l'un des outils que les médecins peuvent employer pour les aider à déterminer le pronostic d'une personne atteinte de

cancer. Le pronostic est basé sur l'évolution habituelle de la maladie. Il vous fournit une indication, mais il ne constitue pas un verdict. Chaque personne est différente. Si vous êtes atteint d'un cancer, nous vous recommandons de discuter de votre pronostic avec votre médecin. Le pronostic dépend de nombreux facteurs, entres autres : Les antécédents médicaux de la personne, Le type de cancer, Le stade du cancer, Les caractéristiques du cancer, Les traitements choisis, et la réaction au traitement (Perrier et al., 2022).

II.6. Oncogenèse

Le développement du cancer est un processus complexe faisant intervenir à la fois l'accumulation séquentielle d'anomalies génétique et épigénétique, des mécanismes de multiplication et d'expansion cellulaire et qui peut s'étendre sur une durée relativement longue (plusieurs décennies). La carcinogénèse : c'est l'ensemble de processus complexe aboutissant à la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse.

II.6.1. Structure des gènes et modes d'expression

II.6.1.1. Gène

Le gène constitue la 1ère unité de transcription, l'information pour laquelle il code étant déterminée par l'enchaînement spécifique des nucléotides qui le constituent. Les unités transcriptionnelles sont composées de : exons et introns. Expression : Transcription en ARNm. /Maturation du transcrit primitif. /La traduction de l'ARNm.

II.6.1.2. Cycle cellulaire

C'est la durée de vie d'une cellule, d'une mitose à l'autre, il comprend 4 phases, Phase G1 (Présynthétique) : C'est la cellule inter cinétique, diploïde synthétisant ses protéines dans le but d'exercer ses diverses activités. Phase S (Synthétique) : La cellule toujours en intercinèse réplique son ADN, elle devient tétraploïde. Phase G2 (Post synthétique) : La cellule toujours en intercinèse et tétraploïde synthétise les protéines indispensables à la mitose qui va suivre. Phase M (Mitotique) : La cellule se divise et donne 2 cellules filles diploïdes. L'apoptose : « mort programmée » est un phénomène physiologique qui survient à un stade précis de la maturation terminale d'une cellule. Elle joue également un rôle dans l'élimination des cellules lésées (Vieillessement, mutation chromosomique), elle est génétiquement déterminée, réprimée par l'oncogène « bcl2 », et initiée par un signal intra- ou extracellulaire (Hormones, Cytokines) et/ou par une variété d'agents pathogènes.

II.6.1.3. Protéines importantes dans le cycle cellulaire et de l'apoptose

La P53 : Facteur de transcription empêchant la progression des cellules de la phase G1 vers la phase S du cycle cellulaire. Gmyc : Connue pour son rôle dans le contrôle physiologique de la prolifération cellulaire et son action tumorigène. Sénescence répliquative : C'est un processus physiologique qui fait que toute cellule normale doit mourir après un certain nombre de divisions. Ce processus dépend des télomères qui se raccourcissent au cours des divisions cellulaires. À partir d'un seuil critique de la taille des télomères et en l'absence de la télomérase TERT, la sénescence répliquative est initiée par l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire P53, P16 INK. La réexpression de la TERT et l'inactivation du P53 et P16 INK sont observés dans la majorité des cancers mammaires. Micro ARN : ce sont des ARN simples brins, longs d'environ 21-24 nucléotides. Son rôle est un répresseur post transcriptionnel en s'appariant de l'ARN messager et ils guident leur dégradation ou la répression de leur traduction en protéines.

II.6.1.4. Mécanismes génétiques de la carcinogénèse

L'acquisition du phénotype malin est due à l'augmentation de l'activation des oncogènes et/ou la perte de l'activité des antioncogènes ou à une inactivation des gènes réparateurs de l'ADN. Dans les formes sporadiques : les anomalies impliquées limitées aux cellules somatiques dans les formes héréditaires : les anomalies sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme, elle est dite constitutionnelle.

II.6.2. Oncogène

Tout gène auquel une anomalie qualitative ou quantitative confère la propriété de transformer une cellule normale en cellule maligne. Une anomalie génétique touchant une seule copie d'un oncogène est suffisante pour l'acquisition de la fonction transformante (Effet dominant). Il dérive des proto-oncogènes qui sont des gènes normaux impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire normale.

II.6.2.1. Fonctions

Contrôle positif de la prolifération cellulaire (action directe) : On distingue 04 familles d'oncogènes : La 1^{ère} classe : Codent pour des facteurs de croissance ou cytokines. Ex: proto oncogène c-sis pour PDGF (Platelet derived growth factor) et FGF (Fibroblast growth Factor). La 2^{ème} classe : Codent pour des récepteurs de facteurs de croissance. Ex : EGF (Epidermgrowth factor) et la Surexpression de erbB1 dans 80% des carcinomes épidermoïdes du poumon, le réarrangement du proto oncogène ret dans les carcinomes sporadiques papillaires de la thyroïde. La 3^{ème} classe : Codent pour des molécules responsables de la transduction du signal induit par la

liaison d'un facteur de croissance à son récepteur jusqu'au noyau de la cellule. Ce groupe comprend : Protéine G (Ex : La protéine ras), la Thyrosine protéine kinase ou des Sérines protéine kinase. La 4^{ème} classe : Codent pour des protéines à activité nucléaire, ou facteurs transcriptionnels qui agissent par liaison directe à l'ADN. Ex : Oncogène de la famille « myc ». Action indirecte par blocage de l'apoptose : ex : la translocation t(14,18) (q32,q21) entraîne l'accumulation de Bcl-2 qui bloque l'apoptose des lymphocyte B → lymphomes malins folliculaires.

II.6.3. Transformation de proto oncogène en oncogène

Dans les cancers humains, un proto oncogène peut être activé par différents mécanismes :

II.6.3.1. Mécanismes génétiques

Une ou plusieurs mutations ponctuelles dans la région codante la synthèse d'une protéine anormale : « L'oncoprotéine » dont les fonctions sont modifiées. Ex : les gènes de la famille « ras » dont les mutations activatrices ont pour conséquence le maintien de l'oncoprotéine p21 sous forme activée. Avec diminution de l'activité GTP asique → ADK colique.

L'amplification génique : Le nombre de copies du gène est multiplié par 10 à 100, soit sur un même chromosome. Soit dans des particules extra-chromosomiques une surpopulation de la protéine correspondante. Ex : amplification N-myc neuroblastome. Her2 cancer du sein Réarrangement chromosomique : La translocation est le transfert d'un fragment de chromosome sur un autre chromosome non homologue avec hyperproduction de la protéine.

- Ex.1 : Lymphome de Burkitt : t(8, 14) (q24 – q22). /EX.2 : t(14, 18) 85 % des lymphomes folliculaires ou bien la fusion de deux gènes, avec hyperproduction d'une « protéine-fusion » anormale.
- Ex : La t(9,22) (q34,q11) spécifique de la LMC donne une protéine hybride (bcr-abl).

II.6.3.2. Intégration virale dans le génome de la cellule

Mécanisme plus rare. Ex : Le virus de l'hépatite virale B, peut s'insérer dans le gène codant un récepteur à l'acide rétinoïque ; il forme alors un gène hybride qui code une protéine anormale et peut induire un cancer hépatique.

Mécanismes épigénétiques Sans altération intrinsèque du gène Due à un mécanisme indirect par accumulation d'une protéine endogène sans altération intrinsèque du gène. Ex : L'Hyperactivité de p21-ras, dans les schwanomes malins de la maladie de Von Recklinghausen due à la diminution de l'activité « GAP ».

II.6.4. Les gènes suppresseurs du cancer

II.6.4.1. Définition

C'est tout gène dont la mutation et/ou la délétion portant sur les 02 allèles conduisant à une perte de fonction, et lui conférant la propriété de transformer une ç normale en une ç maligne (effet récessif).

II.6.4.2. Fonctions

Inhiber la croissance cellulaire : régulation négative du cycle cellulaire au niveau de la phase G1/S, Protéine Rb : joue un rôle clé dans la régulation du cycle cellulaire. Physiologiquement, la protéine Rb freine sous sa forme active le passage de la cellule de G1 à S. Rb1 hypophosphorylé il est actif et fixe E2F G1 S bloquée. Rb1 hyperphosphorylé il est inactif et ne fixe pas E2F E2F libéré permet la transition G1 S. Donc l'absence de la protéine Rb ou si sa capacité de contrôler E2F est altéré par mutation, les cellules rentreront massivement en phase S. Rétinoblastome : mutation du gène Rb. Protéine P53 : rôle policier empêchant la prolifération des cellules génétiquement altérées. Localisées dans le noyau toute altération de l'ADN induit son augmentation. Lorsque l'ADN chromosomique est endommagé, la protéine p53 provoque : Soit l'arrêt de la division cellulaire (pour que la cellule ait le temps de réparer les lésions génétiques). Soit l'induction de l'apoptose.

Altération du gène P53 se fait par : Les mutations somatiques de P53 sont responsables du développement des tumeurs solides. Les mutations constitutionnelles sont responsables du syndrome de Li-Fraumeni (sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur du SNC, cancer du sein, corticosurréalome).

Gène BRCA1, BRCA2 : Ces gènes ne sont associés que dans des formes familiales et non au cas sporadique. BRCA1 risque augmenter pour le cancer de l'ovaire. BRCA1, BRCA2 cancer du sein. Le gène : intervient dans la différenciation cellulaire. Il code pour un facteur de transcription activé lors de la maturation du blastème métanéphrétique. A partir de cet anti-oncogène, à un stade précoce de l'embryogénèse des malformations congénitales et une prédisposition à un néphroblastome

II.6.4.3. Mécanisme d'inactivation

Les 2 allèles de l'anti-oncogène doivent être inactivés pour contribuer à la cancérogénèse. Les altérations moléculaires qui sont à l'origine de la perte de la fonction des gènes suppresseurs sont : Les mutations ponctuelles de la P53 : Ce sont les plus constantes (Ex : Carcinome ORL

épidermoïde). Association avec l'oncoprotéine virale : neutralisant la P53. Ex. HPV16 et 18 dans les kc du col.m, Surexpression d'un ligand endogène de p53 : qui bloque la fonction de p53.

II.6.5. Gene réparateur de l'ADN

Ces gènes réparateurs de l'ADN interviennent indirectement dans le processus de cancérogénèse, en permettant la persistance d'altérations des gènes impliqués dans le cycle cellulaire. Rôle : contrôlent la constance de la duplication de l'ADN, et contrôle la réparation des lésions de l'ADN. Il existe 02 systèmes de réparations : Système de réparation des mésappariements : (mis DNA match repair), mis en jeu lorsque les mutations de l'ADN résultent d'une erreur de réplication d'ADN, Ex : syndrome de Lynch. Système d'excision – resynthèse – NER (nucléotide excision repair), mis en jeu en cas de mutation induite par des carcinogénèses environnementaux (rayon, produits chimiques), Ex. xérodérumpigmentosum : hypersensibilité aux UV transmission AR.

II.6.6. Gene régulateurs de l'apoptose

Les gènes qui empêchent ou induisent la mort cellulaire programmée sont également des variables importantes dans l'équation du Kc par des mécanismes mal précisés, on note que la surexpression du bcl-2 protège les lymphocytes de l'apoptose et leur permet une survie prolongée. Egalement impliqués les gènes p-53 et c-myc.

II.6.7. Télomérase et cancer

Les télomères sont des complexes ADN et de protéines constituant l'extrémité des chromosomes et les protégeant de la dégradation et des fusions terminales. Ce sont des régulateurs du nombre de réplifications programmées pour une cellule, il se raccourcissent progressivement à chaque division, ce phénomène serait lié à l'incapacité des DNA-polymérase à répliquer les extrémités. Les télomères des cellules cancéreuses gardent une longueur stable, car ces cellules ont acquis la capacité de restaurer et maintenir la stabilité des séquences télomériques grâce aux télomérases.

II.6.8. Micro ARN et cancer

Une anomalie de ce système de régulation a été identifiée dans les métastases du cancer du sein.

II.6.9. Mécanismes épigénétiques de la cancérogénèse

Il s'agit d'un état phénotypique et réversible et stable pendant la division cellulaire. C'est un phénomène qui module l'activité du génome sans affecter la séquence de l'ADN par mutation

Elle est plus Fréquente que la mutation génétique (Inhibition du cycle cellulaire, Méthylation : du gène APC fréquente dans les tm de tractus gastro-intestinal).

Les modifications épigénétiques comme l'inhibition des gènes suppresseurs des tumeurs peut apparaître tôt dans la progression tumorale parfois détectée dans les tissus non tumoraux et dans les lésions pré-kc.

II.6.10. Transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse

La cancérogénèse passe par plusieurs étapes : Initiation : une lésion génétique latente irréversible suite à un agent carcinogène initial, mais insuffisante pour engendrer par elle-même la néoplasie. la cellule ainsi initiée devient plus sensible à la survenue d'autres altérations. Promotion : (réversible), c'est la phase d'une multiplication active ç donnant un clone, c'est la conséquence de perturbation des mécanismes régulateurs de la prolifération, ainsi une instabilité génomique qui la rend plus vulnérable aux Agressions aboutissant à de nouvelles mutations et des altérations épigénétiques facteurs carcinogènes dits promoteurs. Progression : aboutit à la formation de la première cellule cancéreuse avec tous ses caractéristiques : différenciation, invasion, métastases, échappement du contrôle immunologique, expression anormale des gènes. Entre l'initiation et la progression peut s'écouler entre 20 et 30 ans.

II.6.11. Prédisposition génétique aux cancers

II.6.11.1. Reconnaissance de la prédisposition génétique

5-10% des cancers suspectées devant, Plus de 3 cas de Kc chez des parents de 1^{er} et 2eme degré, Age de survenue précoce < 40 ans, Association avec un phénotype évocateur. NB : transmissible selon un mode Mendélien. Gènes de forte pénétrance de transmission autosomique dominante. Gènes de faible pénétrance bien tolérés chez la plupart des porteurs.

II.6.11.2. Modèles de cancer héréditaires

Rétinoblastome : est un cancer embryonnaire de la rétine, héréditaire dans 40% des cas, dû à l'inactivation des 2 allèles de l'antioncogène Rb1, Néphroblastome (Tm de wilms) antioncogène WT1, qui est un Kc de l'enfant, héréditaire dans 5% des cas mécanismes de prédisposition complexes.

Cancer héréditaire familial du sein et / de l'ovaire : 3gènes impliqués : BRCA1,2,3. se caractérise par sa survenue à un age précoce, le plus souvent bilatéral ou multifocal agressif avec role des stimuli hormonaux, Cancer colorectal : 04 gènes jouent un rôle dans la carcinogénèse colorectal : APC, Cox-2, SCC/Sma et des gènes de réparation.

II.7. Angiogenèse:

L'angiogenèse : une valse à quatre temps. L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux depuis un réseau préexistant, différant ainsi de la vasculogenèse qui est un processus essentiellement développemental au cours duquel un vaisseau s'établit de novo à partir de précurseurs cellulaires.

Parmi les différents modes opératoires employés par l'angiogenèse, nous décrivons ici le bourgeonnement, dont les mécanismes moléculaires sont les plus largement connus. Chez l'adulte, la majorité des cellules endothéliales demeurent dans un état de quiescence. L'angiogenèse n'est normalement observée que dans des conditions ou au sein de mécanismes physiologiques strictement régulés comme la réparation tissulaire, le cycle menstruel, la grossesse ou pour répondre à des besoins particuliers en oxygène et en nutriments.

Une altération de ces processus peut engendrer des anomalies de l'homéostasie vasculaire et du tissu irrigué avec, souvent, des conséquences sur les grandes fonctions organiques. Dans cette revue, nous décrivons les mécanismes de l'angiogenèse normale, les anomalies caractéristiques de l'angiogenèse tumorale et les stratégies thérapeutiques anticancéreuses ciblant la vascularisation tumorale (Ballout et al., 2018).

II.7.1. Premier temps: la sélection

La première étape de l'angiogenèse correspond à l'activation et à la sélection de cellules endothéliales, interchangeableables quant à leur fonction, qui conditionnent le déroulement de l'élongation. Bien que plus de 99 % des cellules endothéliales soient quiescentes, un état qui leur est imposé notamment par les voies de signalisation BMP (bonemorphogeneticproteins) et FGF-2 (fibroblastgrowth factor 2), ces cellules n'en demeurent pas moins extrêmement plastiques et réactives aux facteurs environnementaux.

Parmi ces facteurs, la balance entre les signaux pro- et anti-angiogéniques gouverne le devenir des cellules endothéliales, pouvant alors les entraîner rapidement vers un phénotype angiogénique et l'acquisition de propriétés migratoires ou prolifératives uniques. Ces deux comportements les répartissent en cellules de front (tip cell) qui bourgeonnent à partir du vaisseau existant, se dirigent vers la source du signal angiogénique et guident le néo-vaisseau ; et en cellules de soutien (stalkcells) qui prolifèrent en arrière, permettant l'allongement du vaisseau. D'un point de vue moléculaire, deux voies de signalisation, reposant sur le DLL4 (delta-like ligand 4), un ligand de Notch, et le VEGF (vascularendothelialgrowth factor) et son récepteur VEGF-R (VEGF receptor), sont largement impliquées dans le processus de sélection de la cellule de front.

En effet, une concentration optimale en VEGF induit, en interagissant avec son récepteur VEGF-R2, l'augmentation de la transcription du gène codant DLL4 dans la cellule de front. La protéine DLL4 interagit alors avec son récepteur Notch1 dans les cellules endothéliales situées au voisinage. L'activation de cette voie dans les cellules de soutien diminue l'expression du gène VEGF-R2 et augmente celle de VEGF-R1, par l'intermédiaire des facteurs de transcription Hes et Hey1. Bien que dépourvu d'activité transductionnelle, VEGF-R1 s'oppose à la signalisation induite par VEGF-R2 par compétition et séquestration de leur ligand commun, le VEGF.

Ce mécanisme permet que seule la cellule de front, qui exprime fortement VEGF-R2 et la protéine DLL4, puisse répondre au signal pro-angiogénique induit par le VEGF. De manière intéressante, cette compétition de signalisation (DLL4 versus VEGF), et donc de positionnement de la cellule de front, pourrait assurer une sélection continue durant l'allongement du vaisseau et intégrer d'autres signaux morphogénétiques tels que ceux induits par les BMP responsables de la quiescence des cellules. (Treppe & Gavard, 2015)

II.7.2. Deuxième temps : la migration

À la suite de son activation et de sa sélection, la cellule de front bourgeonne à partir du vaisseau et acquiert de nombreuses protrusions membranaires de type filopodes qui sont hautement dynamiques. Dans le modèle du poisson zèbre, l'analyse des vaisseaux intersomitiques montre que ces filopodes sont impliqués dans la vitesse de migration mais qu'ils ne participent pas à l'orientation de la cellule. L'acquisition de cette capacité de migration repose sur un affaiblissement des interactions entre cellules endothéliales et une dégradation de la matrice extracellulaire, tout en maintenant une certaine intégrité du vaisseau. La perméabilité vasculaire est donc momentanément augmentée et contribue, en retour, à la diffusion de facteurs moléculaires et cellulaires pro-angiogéniques.

La stimulation des cellules endothéliales induit, en outre, le démantèlement des jonctions adhérentes notamment via l'endocytose de la cadhérine endothéliale (VE-cadherin [vascularendothelial-cadherin]). En fonction de ces observations, les travaux de l'équipe d'Holger Gerhardt ont récemment permis d'expliquer le déroulement et la dynamique de la migration endothéliale. Ainsi, les taux élevés de VEGF que la cellule de front reçoit, induisent une internalisation de la cadhérine endothéliale, favorisant ainsi la migration de la cellule, tandis que l'activation de la voie de signalisation dépendant de Notch, induite par le VEGF, inhibe les protrusions membranaires et favorise l'adhérence cellulaire permettant une migration collective en arrière. Le groupe de Peter Carmeliet a mis à jour un lien direct entre la migration endothéliale et le métabolisme énergétique.

En effet, la déplétion *in vitro* et *in vivo* de la phosphatase PFKFB3 (phosphofructokinase-2/fructose-2,6-bisphosphatase), une enzyme clé de la glycolyse, inhibe la migration des cellules de front et la prolifération des cellules de soutien. De plus, l'expression de la PFKFB3 est augmentée par des signaux pro-angiogéniques de sélection des cellules de front (VEGF et hypoxie, par exemple). Inversement, elle est réduite en présence de la DLL4, enfin, la phosphatase PFKFB3 s'accumule dans les filopodes des cellules de front où elle interagit avec le réseau d'actine filamenteuse. Cette localisation pourrait permettre de garantir un accès facilité à une grande quantité d'ATP qui est nécessaire pour le remodelage membranaire et pour l'acquisition du phénotype migratoire de la cellule. (Treppe & Gavard, 2015)

II.7.3. Troisième temps : la fusion et la formation de la lumière

Sous l'impulsion de la prolifération des cellules de soutien, le néo-vaisseau s'allonge, guidé par la cellule de front. Ce processus repose sur l'établissement d'un gradient de VEGF-C qui est sécrété par les macrophages présents au niveau des sites de bourgeonnement. Par l'intermédiaire de son récepteur VEGF-R3, le VEGF-C stimule les cibles transcriptionnelles de la voie de signalisation impliquant Notch et diminue la sensibilité des cellules de front au VEGF, lorsque deux cellules de front entrent en contact au travers de leurs filopodes, les deux bourgeons vasculaires fusionnent par anastomose et forment un vaisseau connecté, une drogue bloquant le cytosquelette d'actine inhibe la formation de cette connexion, cette interaction entraîne, de manière concomitante, la formation de la lumière du vaisseau. Les mécanismes impliqués dans ce processus ne sont pas entièrement élucidés, notamment à cause de la difficulté à développer des modèles expérimentaux permettant d'étudier spécifiquement cette étape.

Néanmoins, la formation et la fusion de larges vacuoles dans les cellules endothéliales pourraient participer à l'établissement de la lumière, en coopération avec la luménisation des cellules de front et la force de pression exercée par la circulation sanguine. La vacuolisation des cellules repose sur leurs interactions avec la matrice extracellulaire. En effet, dans un modèle murin, l'absence, dans le compartiment endothélial, de l'intégrine $\alpha 1$ qui se lie à la matrice, n'est pas viable et les embryons des souris présentent de multiples obstructions vasculaires. (Treppe & Gavard, 2015)

II.7.4. Quatrième temps : la maturation et le flux sanguin

In fine, la maturation du vaisseau nécessite le rétablissement de la barrière endothéliale et du flux sanguin, la voie de signalisation impliquant l'angiopoïétine 1 (Ang1) et son récepteur Tie2 s'oppose aux actions du VEGF. Elle induit le renforcement des jonctions entre les cellules endothéliales ainsi que leur quiescence. Un gradient de PDGF-BB (platelet-derived growth factor)

et de TGF- β 1 (transforming growth factor) induit parallèlement le recrutement des péricytes¹ et des cellules musculaires lisses, ainsi que le dépôt d'une nouvelle matrice extracellulaire à la surface des vaisseaux, assurant ainsi la maturation finale d'un vaisseau sanguin fonctionnel.

À tout moment du processus, sous l'effet de modifications du microenvironnement ou d'adaptations physiologiques, l'angiogenèse peut être arrêtée voire inversée, les bourgeons vasculaires sont alors éliminés par rétraction (pruning) ou apoptose, montrant la plasticité et la dynamique des événements morphogénétiques impliqués, et donc la nécessité d'un contrôle strict pour le bon fonctionnement de l'angiogenèse. Ces observations rendent ainsi compte du degré de complexité et de plasticité de l'angiogenèse (Treppe & Gavard, 2015).

Chapitre III

Relation entre la vitamine D et le cancer

Chapitre III. Relation entre la vitamine D et le cancer

III.1. Propriétés anticancéreuses de la vitamine D

Les effets bénéfiques de la vitamine D dans la prévention et le traitement du cancer ont été observés dans des études épidémiologiques et précliniques, divers mécanismes ont été proposés pour expliquer ses effets anticancéreux. Les données qui s'accumulent suggèrent que la vitamine D peut réguler l'ensemble du processus de tumorigenèse, de l'initiation aux métastases et aux interactions cellule-microenvironnement. Ces mécanismes comprennent la régulation des comportements cellulaires tels que la prolifération, la différenciation, l'apoptose, l'autophagie et la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), et la modulation des interactions cellule-microenvironnement telles que l'angiogenèse, les antioxydants, l'inflammation et le système immunitaire, nous concentrons ici sur ses rôles polyvalents dans les étapes d'initiation et de promotion de la tumeur, qui sont résumés dans la figure (Jeon & Shin, 2018).

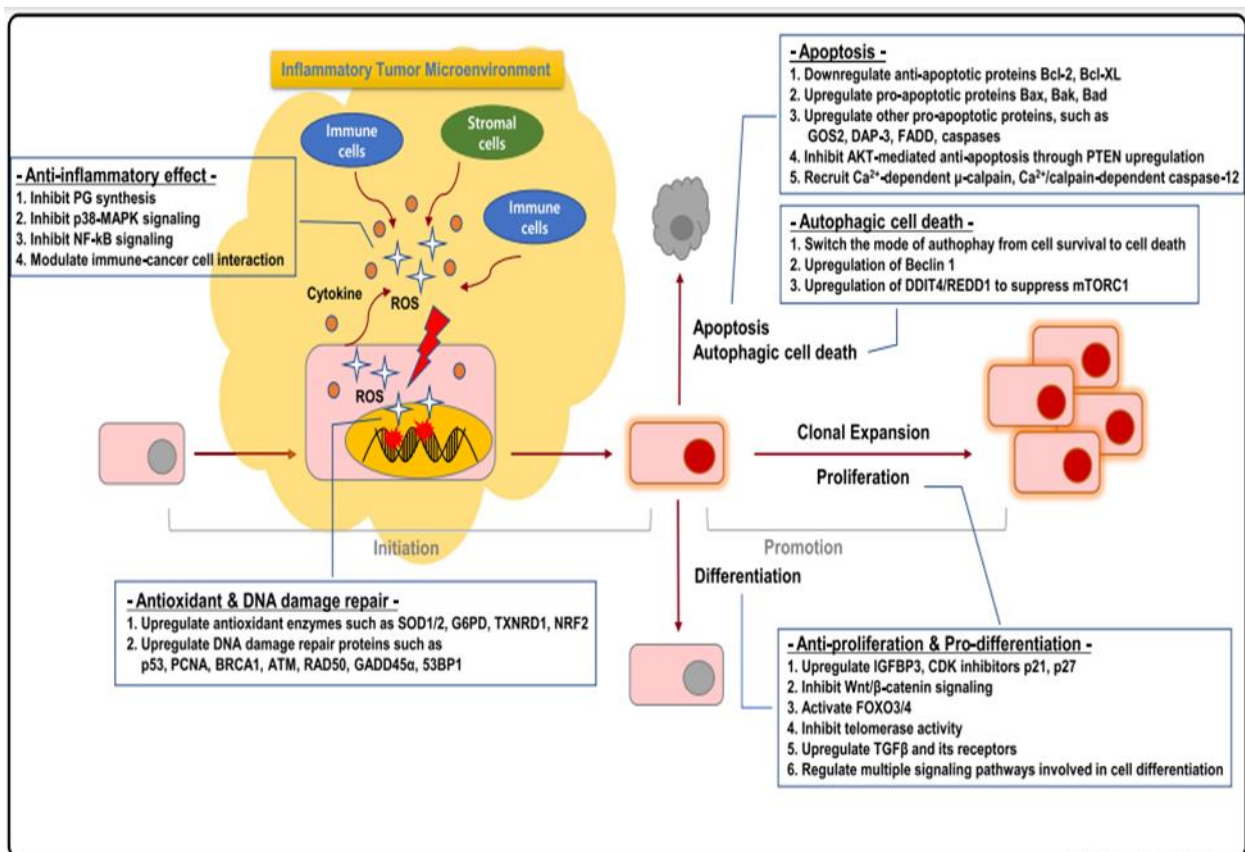


Figure 12. Propriétés anticancéreuses de la vitamine D (Jeon & Shin, 2018).

III.2. Mécanismes d'action de la vitamine D sur le cancer

Nombreux laboratoires ont décrit un nombre élevé d'effets antitumoraux de la 1,25-(OH)2D3 sur une variété de mécanismes moléculaires et de processus cellulaires au cours de la carcinogénèse. Des revues précédentes ont discuté certains de ces mécanismes dans des types de cancer particuliers, Dans ce chapitre, nous essayant de parler des connaissances actuelles sur les mécanismes antitumoraux du 1,25-(OH)2D3.

III.2.1. Sensibilisation à l'apoptose, action combinée avec la chimiothérapie et la radiothérapie

De toute évidence, le 1,25-(OH)2D3 n'induit pas en soi l'apoptose ou tout autre type de mort cellulaire. Cependant, il contrôle l'expression des gènes impliqués dans l'apoptose dans les systèmes cellulaires d'une manière compatible avec la sensibilisation à l'induction de l'apoptose par d'autres agents. Ainsi, dans les cellules de carcinome du colon, de la prostate et du sein, la 1,25-(OH)2D3 régule à la hausse plusieurs protéines pro-apoptotiques (BAX, BAK, BAG, BAD, G0S2) et supprime les protéines de survie et anti-apoptotiques (thymidylate synthase, survivine, BCL-2, BCL-XL). Elle favorise ainsi la libération de cytochrome C par les mitochondries et l'activation des caspases 3 et 9 qui conduisent à l'apoptose favorisée par divers signaux.(Wu et al., 2019).

En outre, la 1,25-(OH)2D3 induit l'apoptose des cellules de carcinome ovarien par l'activation de la caspase 9 (McGlorthan et al., 2021). et par la régulation négative de la transcriptase inverse de la télomérase (hTERT) via l'induction de miR-498 (Jiang et al., 2004). De manière intrigante, alors que les effets de ce qui précède semblent être indépendants du gène P53, une étude a proposé que la protéine P53 mutante interagisse physiquement avec la VDR dans les cellules du cancer du sein, convertissant le ligand en un agent anti-apoptotique par des mécanismes qui ne sont pas encore clairs.(Stambolsky et al., 2010).

En outre, la 1,25-(OH)2D3 et la metformine ont des effets antiprolifératifs et proapoptotiques additifs/synergiques sur le carcinome du côlon et d'autres types de cellules, qui sont modulés mais non entravés par le statut TP53 (Abu el Maaty & Wölfl, 2017). En outre, dans un modèle in vitro mis au point pour évaluer la diaphonie entre les macrophages associés aux tumeurs et les cellules de carcinome du côlon, la 1,25-(OH)2D3 a restauré la sensibilité de ces cellules à l'apoptose induite par TRAIL en interférant avec la libération d'interleukine (IL)-1 β par les macrophages (Kaler et al., 2010).

Il est intéressant de noter que la mutation de TP53 et la délétion du polycistron miR-17~92 sont hautement toxiques dans les lignées cellulaires de cancer du poumon non petit en raison de l'augmentation de la signalisation VDR (Borkowski et al., 2015). Sur la base de ces données, de nombreuses études terminées ou en cours portent sur l'action antitumorale de l'association de la 1,25-(OH)₂D₃ et de divers agents chimiothérapeutiques (5-fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, imatinib et cisplatine, entre autres), des inhibiteurs (des tyrosine kinases EGFR, HER2, HER4, JAK1/2, œstrogène ou aromatasase) et des inducteurs d'apoptose (dexaméthasone, trichostatine A et 5-aza-20-désoxycytidine, entre autres) dans des cellules et des modèles animaux de plusieurs types de cancers. (Vanhevel et al., 2022)

III.2.2. Régulation de l'apoptose

L'autophagie est un processus d'élimination des déchets cytoplasmiques et des organites dysfonctionnels qui sert de mécanisme cytoprotecteur mais qui, lorsqu'il est excessif, entraîne la mort cellulaire. La vitamine D active l'autophagie dans de nombreux organes dans des conditions saines afin de préserver l'homéostasie. Elle peut également induire l'autophagie en tant que protection contre les dommages cellulaires causés par une infection microbienne intracellulaire, le stress oxydatif, l'inflammation, le vieillissement et le cancer (Bhutia, 2022).

Dans le cancer, les ligands VDR déclenchent la mort autophagique en induisant des gènes cruciaux dans plusieurs types de cellules cancéreuses. Par exemple, le 1,25-(OH)₂D₃ et ses analogues dérèglent le gène clé de l'autophagie MAP1LC3B (LC3B) et activent la protéine kinase activée par 50 AMP (AMPK) via une augmentation du Ca²⁺ cytosolique et une activation de la protéine kinase β dépendante du Ca²⁺/calmoduline dans les cellules de carcinome mammaire (Høyer-Hansen et al., 2007). En outre, le 1,25-(OH)₂D₃ ou l'EB1089 augmentent l'efficacité des rayonnements via la promotion de la mort cellulaire autophagique d'une manière dépendante de VDR et de p53 dans les cellules de cancer du poumon non à petites cellules et de cancer du sein (Demasters et al., 2006).

III.2.3. Induction de la différenciation cellulaire, inhibition de la transition épithélio-mésenchymateuse

La différenciation cellulaire est généralement, mais pas nécessairement, liée à l'arrêt de la prolifération, et ces deux processus inhibent la tumorigenèse. Le carcinome est le type le plus courant de cancer solide. Les carcinomes résultent de la transformation de cellules épithéliales au cours d'un processus qui implique la perte précoce de deux caractéristiques essentielles de leur phénotype différencié : la polarité apicale-basale et l'adhésivité (cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire, MCE). La perte de différenciation épithéliale résulte de l'acquisition d'un

programme cellulaire appelé transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), qui implique des changements dans l'expression des gènes déclenchés par un groupe de facteurs de transcription (EMT-TFs : principalement SNAIL1, SNAIL2, ZEB1, ZEB2 et TWIST1). L'EMT confère aux cellules tumorales des caractéristiques de malignité telles que la capacité migratoire, l'obstination et la diminution de l'apoptose, qui facilitent l'invasion et les métastases et peuvent entraîner une résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie cytotoxiques, ainsi qu'à l'immunothérapie (Dongre & Weinberg, 2019).

Le processus EMT est activé par une variété d'agents et de signaux qui induisent ou activent les EMT-TFs, tels que TGF- β , Wnt, Notch, et les ligands de plusieurs récepteurs à activité tyrosinekinase et les récepteurs de cytokines. La 1,25-(OH)₂D₃ a un effet de prodifférenciation sur plusieurs types de cellules carcinomateuses, soit par une régulation directe à la hausse des gènes épithéliaux et/ou par la répression des principaux EMT-TFs, comme le montrent les études suivantes (Larriba et al., 2016).

Dans les cellules du cancer du sein, la 1,25-(OH)₂D₃ favorise la formation de contacts d'adhésion focale, structures de liaison à l'ECM, en augmentant l'expression d'intégrines sévères, de paxilline et de kinase d'adhésion focale. En outre, la 1,25-(OH)₂D₃ réduit l'expression du marqueur mésenchymateux N-cadhérine et des protéines myoépithéliales P-cadhérine, des intégrines α 6 et β 4, et de l'actine α -muscle lisse, qui sont associés à des formes plus agressives et létales de cancer du sein humain. (Pendás-Franco et al., 2007)

Dans les cellules du carcinome du côlon, la 1,25-(OH)₂D₃ régule à la hausse un ensemble de molécules d'adhésion intercellulaire qui sont des constituants des jonctions d'adhésion et des jonctions serrées, notamment la E-cadhérine, l'occludine, les claudines 2 et 12, et les ZO-1 et 2 (Pálmer et al., 2001).

III.2.4. Inhibition de l'angiogenèse

Inhibition de l'angiogenèse La 1,25-(OH)₂D₃ inhibe l'angiogenèse cancéreuse en agissant à deux niveaux : celui des cellules tumorales et celui des cellules endothéliales. Dans divers types de cellules carcinomateuses (côlon, prostate et sein), l'action antiangiogénique de la 1,25-(OH)₂D₃ repose en grande partie sur sa capacité à inhiber deux promoteurs majeurs de l'angiogenèse : elle supprime l'expression et l'activité du facteur inductible par l'hypoxie (HIF)-1 α , un facteur de transcription clé dans l'angiogenèse induite par l'hypoxie, et du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)-A. En outre, la 1,25-(OH)₂D₃ induit l'inhibiteur de l'angiogenèse, la thrombospondine-1 (Fernandez-Garcia et al., 2005).

Dans les cellules tumorales du côlon, la modulation du phénotype angiogénique est également médiée par le contrôle des gènes codant pour les inhibiteurs de différenciation (ID)-1/2 et par la répression de DKK4, un faible antagoniste de Wnt qui favorise l'angiogenèse et l'invasion et qui est régulé à la hausse dans les tumeurs du côlon (Pendás-Franco et al., 2008).

Un autre mécanisme antiangiogénique de la 1,25-(OH)₂D₃ est la réduction de la sécrétion d'IL-8 par les cellules cancéreuses de la prostate par l'inhibition de NF-κB (Bao et al., 2006). De manière intrigante, des effets variables et parfois opposés de la 1,25-(OH)₂D₃ sur l'angiogenèse ont été signalés, notamment dans un modèle de xénogreffe de cancer du sein, où elle inhibe la TSP-1 et augmente l'expression du VEGF (García-Quiroz et al., 2014).

III.2.5. Inhibition de la migration, de l'invasion et des métastases des cellules cancéreuses

La 1,25-(OH)₂D₃ inhibe le phénotype migratoire et invasif des cellules cancéreuses par ses effets sur le cytosquelette et les propriétés adhésives et sur l'expression des protéases, des inhibiteurs de protéase et des protéines de la MEC. Dans une mesure variable, ces effets sont liés à l'inhibition de l'EMT et des voies de signalisation TGF-β et Wnt/β-caténine, comme mentionné ci-dessus, dans les cellules de carcinome, la 1,25-(OH)₂D₃ induit la E-cadhérine et d'autres protéines de structure d'adhésion et module les réseaux d'actine et de filament intermédiaire, ce qui entraîne une augmentation de l'adhésion cellule-cellule et cellule-ECM (Chen et al., 2015).

En favorisant l'adhésion intercellulaire par une régulation à la hausse de l'E-cadhérine, la 1,25-(OH)₂D₃ supprime le roulement des cellules cancéreuses de la prostate et leur adhésion aux cellules endothéliales microvasculaires, l'étape d'extravasation qui précède les métastases (Hsu et al., 2011). En outre, la déficience de la vitamine D augmente les métastases du cancer du sein vers le poumon en renforçant l'EMT et l'axe des chimiokines CXCL12/CXCR4. (Li et al., 2021)

La 1,25-(OH)₂D₃ réduit la migration et l'invasion des carcinomes du sein, du rein et de la prostate en diminuant l'expression et/ou l'activité de la N-cadhérine, des composants de la MEC que sont la tenascine C et la périostine, de plusieurs intégrines, des métalloprotéinases (MMP-1, -2 et -9) et des sérines protéases (activateur du plasminogène), tout en augmentant les inhibiteurs de protéase et la protéine adaptatrice PDLIM2 pro-adhésive du cytosquelette d'actine (Wilmanski et al., 2016).

III.2.6. Inhibition de l'inflammation

L'inflammation est l'une des caractéristiques du cancer (Hanahan & Weinberg, 2011), Il a été démontré que l'inflammation chronique augmente le risque d'un certain nombre de cancers, notamment les cancers colorectaux, pulmonaires, hépatiques, vésicaux et gastriques (Coudeyras

& Forestier, 2010). Les cellules immunitaires, les cytokines et autres médiateurs inflammatoires existent dans le microenvironnement tumoral et régulent la progression de la tumeur. L'inflammation locale et l'inflammation systémique, composée de cellules immunitaires circulantes, de cytokines circulantes, de petits médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines (PG), les ROS et les protéines de phase aiguë, peuvent contribuer à la croissance de la tumeur et influencer la réponse au traitement (GHLIAL, 2019).

L'inflammation liée au cancer est impliquée dans de nombreux aspects du développement et de la progression des tumeurs, comme la croissance et la survie des cellules tumorales, l'angiogenèse, l'invasion et les métastases, l'immunité des tumeurs et la réponse au traitement. Le VDR est exprimé dans de nombreux types de cellules immunitaires, notamment les cellules T CD4+ et CD8+ activées, les cellules B, les macrophages et les cellules dendritiques. (Veldman et al., 2000). En outre, les cellules T, les cellules B, les macrophages et les cellules dendritiques expriment le CYP27B1 (25(OH)D3 1- α hydroxylase) et sont capables de synthétiser le métabolite actif 1,25D3 à partir de la 25(OH)D3 pour réguler la disponibilité locale de la vitamine D par des mécanismes intracrines, autocrines ou paracrines (Adams & Hewison, 2008).

La 1,25D3 a un effet anti-inflammatoire dans certains types de cancer. La 1,25D3 inhibe directement l'expression de p50 et c-Rel, membres de la famille NF- κ B, et l'activité transcriptionnelle de NF- κ B dans les lymphocytes activés (Yu et al., 1995). La 1,25D3 inhibe la translocation nucléaire de la sous-unité p65 du NF- κ B et la liaison subséquente du NF- κ B à l'ADN, ce qui entraîne une diminution de la production de la cytokine pro-inflammatoire IL-8 dans les cellules cancéreuses de la prostate (Bao et al., 2006).

Les PG favorisent la croissance du cancer et les métastases dans un certain nombre de types de cancer en induisant la prolifération et l'angiogenèse et en inhibant l'apoptose (Hawk et al., 2002). Dans les cellules cancéreuses de la prostate et du sein, le traitement au 1,25D3 entraîne une diminution de l'expression de la cyclooxygénase (COX)-2, qui est l'enzyme responsable de la synthèse de la PG (Krishnan & Feldman, 2010).

III.2.7. Antagonisme de la voie de signalisation Wnt/ β -Caténine

La voie de signalisation Wnt/ β -caténine est activée par plusieurs membres de la famille Wnt de protéines sécrétées (19 chez l'homme) au cours de l'ontogenèse et de la vie adulte, qui jouent des rôles importants dans le développement et l'homéostasie de nombreux tissus et organes. La liaison de ces facteurs Wnt à des complexes corécepteurs de la membrane plasmique (Frizzled-LRP) inhibe la dégradation de la protéine β -caténine dans le cytoplasme qui est favorisée par les produits génétiques suppresseurs de tumeurs APC et AXIN, ce qui conduit à l'accumulation de la β -

caténine et à sa translocation partielle dans le noyau cellulaire. La β -caténine nucléaire agit comme un coactivateur de la transcription de gènes liés à la famille des répresseurs de transcription T-cell factor (TCF) (Nusse & Clevers, 2017).

Ces gènes sont actifs au cours de l'ontogénèse mais restent le plus souvent silencieux à l'âge adulte, sauf dans certaines situations comme la cicatrisation. Des données récentes suggèrent que les facteurs Wnt n'initient que la signalisation de la β -caténine. Il en résulte une activation basale de la voie, qui ne devient pleinement active qu'en présence de R-spondine (RSPO)1-4. En se liant à leurs récepteurs membranaires LGR4-6, les membres de la famille RSPO sécrétés inactivent deux ubiquitine ligases E3 (RNF43, ZNRF3) qui médient la dégradation de Frizzled. De cette façon, les RSPO prolongent la demi-vie de Frizzled à la surface des cellules et renforcent les Wnts (Polakis, 2012).

La voie Wnt/ β -caténine est un acteur important du cancer car elle est activée de manière aberrante par des mutations (gènes APC, AXIN, CTNNB1/ β -caténine, RSPO2/3 et RNF43), la surexpression de facteurs/récepteurs Wnt ou l'extinction d'inhibiteurs de la signalisation Wnt (DICKKOPF/DKKs, SFRPs), ce qui entraîne l'activation ou la potentialisation de la cancérogenèse (Pálmer et al., 2001).

La première description de l'antagonisme de la voie Wnt/ β -caténine par le 1,25-(OH)₂D₃ a été rapportée dans des cellules cancéreuses du côlon par un double mécanisme : (a) le VDR ligandé se lie à la β -caténine nucléaire, ce qui empêche la formation de complexes β -caténine/TCF actifs sur le plan transcriptionnel, et (b) l'induction de l'expression de la E-cadhérine qui attire la protéine β -caténine nouvellement synthétisée vers les jonctions plasma-membrane. De cette façon, il diminue l'accumulation nucléaire de la β -caténine (González-Sancho et al., 2020). D'autres mécanismes d'interférence de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine par la 1,25-(OH)₂D₃ ont été décrits par la suite dans les carcinomes du côlon, du sein, de l'ovaire, hépatocellulaire, rénal, de la tête et du cou, ainsi que dans le sarcome de Kaposi (González-Sancho et al., 2020). Ces mécanismes comprennent une augmentation des niveaux d'Axin, de TCF4 ou de DKK1, une modulation de TLR7, une réduction de la β -caténine nucléaire totale et une dégradation accrue de LRP6 (Aguilera et al., 2007).

III.3. Vitamine D et cancer: essais cliniques, méta-analyses et les études d'observation et épidémiologiques

Au cours des deux dernières décennies, la question de savoir si la vitamine D₃ joue un rôle important dans l'incidence, la progression et la mortalité du cancer a été étudiée de manière

intensive. En effet, un nombre croissant d'études ont cherché à évaluer la relation entre la vitamine D3, en particulier sa carence, et le développement et l'évolution des néoplasmes malins dans différentes localisations de l'organisme. Dans ce chapitre on va se concentrer sur le lien entre la vitamine D3 et les cancers les plus fréquents, tels que le cancer colorectal, de la prostate, du sein. Les bases de données PubMed et Google Scholar ont été consultées pour trouver des preuves admissibles, en particulier dans les essais cliniques, les méta-analyses et les études d'observation et épidémiologiques.

III.3.1. Cancer colorectal

Le cancer colorectal est le cancer le plus fréquent et qui touche les deux sexes, ces deux caractéristiques ont poussés plusieurs scientifiques et chercheurs à pencher sur lui pour mener des études observationnelles, précliniques et épidémiologiques ou des méta-analyses pour mieux comprendre la relation entre la vitamine D et le cancer. La plupart de ces études ont indiqué que la vitamine D3 inhibe le développement et atténue l'évolution du cancer du colorectal (Andersen et al., 2017) elle possède donc un potentiel préventif et thérapeutique.

III.3.1.1. Rôle dans la prévention primaire (protection)

L'étude européenne EPIC (Européen Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) a confirmé ce rôle protecteur de la vitamine D. Cette étude regroupe une cohorte de plus de 520 000 personnes chez lesquelles 1248 cas de cancer du côlon sont apparus au cours du suivi. Ils ont été appariés à 1248 témoins. Des taux circulants de vitamine D bas < 25 nmol/L - ont été associés à un risque accru de cancer colorectal (IR 1,32 [0,87–2,01]) et les taux élevés à un risque diminué (IR 0,77 [0,56–1,06]) avec une différence significative entre les patients du plus haut quintile par rapport à ceux du plus bas (40 % de réduction du risque, $p < 0,001$) (Jenab et al., 2010).

Ma et al ont fait une méta-analyse d'études prospectives en analysant le niveau de consommation dans neuf études et les taux plasmatiques de vitamine D dans neuf autres. (Ma et al., 2011). Un effet protecteur semble exister pour de fortes consommations (HR 0,88 [0,80–0,96]) et des taux plasmatiques élevés (HR 0,67 [0,54–0,80]). Il n'a pas été mis en évidence d'hétérogénéité entre les études, ni de différence en fonctions des aires géographiques. Il n'a pas été observé de différence entre cancer colique ou rectal. Un effet dose a été retrouvé au niveau des concentrations plasmatiques : pour 10 ng/mL d'élévation des taux de vitamine D, on note 26 % de réduction du risque : RR 0,74 (0,63–0,89). D'autres méta-analyses récentes ont également suggéré un rôle protecteur de la vitamine D3 dans la carcinogenèse colorectale (Vaughan-Shaw et al., 2020).

III.3.1.2. Rôle dans la prévention secondaire (développement)

Lee et al. ont collecté les données de huit essais prospectifs qui étudiaient les taux circulants de vitamine D chez 1822 patients souffrant d'un cancer colique et 868 patients atteints d'un cancer du rectum (Lee et al., 2011). Globalement, il a été noté une réduction de 44 % du risque de développer un cancer colorectal : OR 0,66 (0,54–0,81) avec un Odd ratio de 0,50 (0,28–0,88) pour le cancer rectal et de 0,77 (0,56–1,07) pour le cancer colique. La méta-analyse de 2011 de Chung confirme que pour chaque élévation de 10 nmol/L de concentration plasmatique en vitamine D, on observe 6 % de décroissance du risque de développement d'un cancer colorectal : OR 0,94 (0,91–0,97), $p < 0,001$ (Chung et al., 2011).

III.3.1.3. Rôle dans la prévention tertiaire (complications, récurrence et décès)

Dans l'étude NHS (National Health Service), 1017 patientes de l'étude ont eu une analyse prospective des taux sériques de vitamine D prélevés au moment du diagnostic, entre 1986 et 2004. Il a été observé 283 décès (119 par cancer colorectal) avec une médiane de suivi 116 mois [173]. Par la méthode des quintiles, il a été retrouvé que des taux élevés de vitamine D sont associés à une réduction de la mortalité spécifique (HR 0,50 [0,26–0,95], $p = 0,02$) et de la mortalité globale (HR 0,62 [0,42–0,93]), $p = 0,002$ (Ng et al., 2009).

L'essai de phase 2 SUNSHINE mené en Amérique du Nord a étudié une supplémentation orale en vitamine D3 ajoutée à une chimiothérapie standard chez 139 patients atteints d'un cancer colorectal avancé ou métastatique non résectable, et a comparé des doses élevées de vitamine D3 à forte dose (8000 UI/j pendant 2 semaines et 4000 UI/j par la suite) à la dose standard de vitamine D3 (400 UI/j) (Ng et al., 2019). Les participants randomisés pour recevoir une forte dose de vitamine D3 ont connu une augmentation statistiquement non significative de 2 mois de la survie médiane. Dans les analyses ajustées, les patients du groupe à forte dose étaient moins susceptibles de connaître une progression ou de décès [HR], 0.64; 1-sided 95% CI, 0-0.90). Il est à noter que les concentrations optimales de 25(OH)D3 pour la réduction du risque de ce type de cancer semblaient plus élevées que les recommandations actuelles de l'Institute of Medicine (McCullough et al., 2019).

III.3.2. Cancer du sein

III.3.2.1. Étude observationnelle

L'étude du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) a regroupé 5009 femmes blanches aux États-Unis (John et al., 1999). Des interviews et des examens dermatologiques pour étayer leur exposition solaire ont été effectués. Les femmes qui rapportaient

une exposition solaire fréquente ont eu une réduction du risque de survenue d'un cancer du sein de 33 % sur une période de suivi de 17 ans. Une incidence plus faible de cancers du sein a également été observée chez les Américaines vivant dans les régions les plus ensoleillées.

III.3.2.2. Étude randomisée

Dans l'essai WHI (Women Health Initiative) comparant un placebo à une supplémentation en calcium et vitamine D sur une durée moyenne de sept ans, chez 1067 patientes et 1067 témoins, il n'a pas été observé de différence d'incidence concernant le cancer du sein : HR 0,96 (0,85–1,09). Le taux de base de 25(OH)D n'a également pas été corrélé à la survenue d'un cancer du sein (Chlebowski et al., 2007). Cependant, dans une nouvelle analyse de cet essai ne prenant en compte que les femmes qui ne recevaient ni calcium ni vitamine D au moment de la randomisation, les auteurs retrouvent une réduction de 14 à 20 % de la survenue de cancer du sein chez les femmes supplémentées (Bolland et al., 2011).

III.3.2.3. Méta-analyses

Une méta-analyse publiée en 2010 regroupant, en fonction des paramètres étudiés, entre 11 et 15 études (Chen et al., 2010). Concernant la consommation de vitamine D (11 études), aucun bénéfice n'a été mis en évidence : RR = 0,91 (0,85–0,97). Pour la concentration plasmatique de 25(OH)D (7 études), on retrouve un bénéfice en faveur des fortes concentrations (OR 0,55 [0,38–0,80]), entre le quantile le plus haut et le quantile le plus bas. Il n'y a pas eu de différence pour la concentration plasmatique de 1,25(OH)2D (3 études) : OR 0,99 (0,68–1,44). Quant à la consommation de calcium (15 études), il existe un petit bénéfice en faveur des fortes consommations : RR 0,81 (0,72–0,90).

Deux méta-analyses regroupant des études rétrospectives et rétrospectives et prospectives ont montré que l'association inverse avec le cancer du sein était limitée aux études rétrospectives, l'association étant nulle pour les études prospectives (Yin et al., 2010) (Gandini et al., 2011). Ces analyses soulignent l'importance des analyses prospectives avec du sang collecté des années avant le diagnostic et le traitement et suggèrent que les études rétrospectives antérieures ont pu être sujettes à des biais, en particulier la causalité inverse.

III.3.2.4. Études prospectives récentes

L'étude des infirmières américaines NHS II (National Health Service) a comparé 613 cas et 1218 témoins (âge moyen $45 \pm 4,4$ ans). Elle s'est intéressée à l'étude des concentrations plasmatiques et n'a pas observé de lien avec le cancer du sein : RR 1,20 (0,88–1,63). Il n'a pas été

mis en évidence de différence en fonction de la date du prélèvement (saisons), de la ménopause ou des récepteurs hormonaux (Eliassen et al., 2011).

Certaines études épidémiologiques ont établi une corrélation entre des taux sériques élevés de 25 (OH)D3 et un faible risque de cancer du sein, mais seules quelques études ont établi un lien entre le risque et des concentrations de vitamine D3 >40 ng/ml (McDonnell et al., 2018). En utilisant les données regroupées de 2 essais cliniques randomisés (n = 1129 et n = 2196), ainsi qu'une cohorte prospective (n = 1713), ils ont confirmé que des concentrations plus élevées de 25(OH)D3 pourraient être associées à une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes âgées de 55 ans, des concentrations de 60 ng/mL étant les plus protectrices. Les mêmes auteurs ont également trouvé que les femmes avec des concentrations de 25(OH)D3 de 40 ng/mL ont un risque de presque 70% plus faible de tous les cancers invasifs que les femmes avec des concentrations de 25(OH)D3 <20 ng/mL (HR : 0,33 ; 95% CI, 0,120,90) (McDonnell et al., 2016).

III.3.2.5. Vitamine D après cancer du sein

L'étude WHEL (Women's Healthy Eating and Living) s'est intéressée, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, à une éventuelle, réduction du risque de rechute en fonction du taux plasmatique de vitamine D. Aucune corrélation n'a été mise en évidence : OR 1,14 (0,57–2,31) (Jacobs et al., 2011). Peppone a comparé 194 patientes à 194 témoins, les sérums ont été collectés au moment de la chirurgie (Peppone et al., 2012). Les taux de vitamine D étaient plus bas chez les patientes (p = 0,02) avec un risque accru d'avoir un cancer RE négatif (n'exprime pas les récepteurs aux estrogènes RE) (OR 2,59 [1,08–6,23]) et triple négatif (Cancers n'exprimant ni les récepteurs aux estrogènes (RE), ni ceux de la progestérone et n'exprimant pas HER2) (OR 3,15 [1,05–9,49]). Les patientes ayant un cancer de phénotype basal ont des taux de vitamine D plus bas qu'en cas de cancer de type luminal A (p = 0,04). Cette étude nécessite bien sûr une confirmation sur des séries plus larges.

III.3.3. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate semble être généralement différent de la plupart des autres néoplasmes. Bien que le risque de décès par cancer de la prostate augmente légèrement avec des concentrations croissantes de 25(OH)D3, un niveau élevé de 25(OH)D3 peut être associé à une mortalité relativement plus faible chez les patients (Song et al., 2018).

III.3.3.1. Étude randomisée

Une revue de 8 études randomisées menées chez des patients atteints de cancer de la prostate qui ont été traités par chimiothérapie et radiothérapie avec une supplémentation en

vitamine D3 (calcitriol ou 1-hydroxyvitamine D3), 4 études ont montré que l'application du traitement standard avec l'ajout de vitamine D3 était bénéfique. Dans 2 études, la concentration sérique de PSA a été significativement réduite, dans 1 étude la médiane de survie a été augmentée, et dans une étude, l'expression de VDR a diminué (Petrou et al., 2018).

Les résultats d'essais cliniques ouverts suggèrent que la supplémentation en vitamine D3 à raison de 4000 UI/j peut inhiber la progression de la maladie et être bénéfique chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate à faible risque sous surveillance active (Jacobs et al., 2016). Cependant, ces résultats ne sont pas concluants, car d'autres études ont montré que la supplémentation en vitamine D3 à forte dose est plutôt corrélée à un risque élevé de cancer de la prostate et ne devrait pas être recommandée comme traitement (Gao et al., 2018).

III.3.3.2. Méta-analyses

Gilbert et al. ont effectué une méta-analyse qui a repris 25 publications [179]. Pour les études prospectives, il n'a pas été mis en évidence de corrélation : OR 1,14 (0,99–1,31) pour 1000 UI de consommation de vitamine D en plus. Pour les études cas-témoins, toujours pour une supplémentation de 1000 UI, les auteurs ont observé une grande hétérogénéité et également une absence d'effet : OR 0,83 (0,28–2,43). En regroupant tous les résultats, ils retrouvent un Odd ratio à 1,07 (0,87–1,32). Ils n'ont également pas observé de bénéfice pour les cancers agressifs de la prostate : OR 0,93 (0,63–1,39) [155]. Ils concluent qu'il est peu probable que la vitamine D joue un rôle majeur tant dans la prévention du cancer de la prostate que dans sa progression.

Dans les études cas-témoins australiennes, on a constaté que l'augmentation de l'exposition au soleil augmentait le risque de mourir d'un cancer de la prostate dans un environnement à fort rayonnement UV solaire ambiant, en particulier chez les adultes d'âge moyen. La raison de cette tendance négative semble être que la vitamine D3 augmente l'absorption de 2 facteurs de risque possibles (calcium et phosphore) à partir des intestins. Les résultats controversés présentés concernant l'influence de la vitamine D3 sur le cancer de la prostate suggèrent la nécessité de poursuivre les recherches dans ce type de cancer (Batai et al., 2017).

III.3.4. Derniers essais cliniques

Très récemment, plusieurs études bien conduites viennent de montrer que les supplémentations en vitamine D n'ont aucune justification dans les domaines qui sont en dehors de son champ d'action habituel. (Monnier et al., 2020). L'étude VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) publiée en 2019 (Keaney & Rosen, 2019) dans le *New England Journal of Medicine*, a montré qu'une supplémentation en vitamine D à la dose de 2000 unités par jour n'est associée à aucune baisse significative de l'incidence des cancers après un suivi médian de 5,3 années. Les

hazard ratio (HR) du risque des sujets supplémentés en vitamine D rapportés à ceux des sujets non supplémentés sont les suivants : Pour les cancers invasifs quelle que soit leur nature : HR = 0,96 [IC95 % : 0,88–1,06] (figure) ; Décès par cancer : HR = 0,83 [IC95 % : 0,67–1,02].

Aucun de ces résultats n'est significatif. Cette étude interventionnelle randomisée a été conduite chez 25 871 sujets de plus de 55 ans (âge moyen des participants : 67,1 ans), exempts de maladie cardiovasculaire ou de cancer au moment de l'inclusion. Il s'agit donc d'une étude de prévention Primaire. Sur l'ensemble de la population, 15 787 sujets ont eu un dosage de la 25(OH) vitamine D : 32,2 % d'entre eux avaient un taux compris entre 20 et 30 ng/mL, considéré par les auteurs Comme un déficit modéré, et 12,7 % avaient un déficit un peu plus prononcé. De toutes manières, les effets de la supplémentation en vitamine furent indépendants du taux de 25(OH) vitamine D au départ de l'étude. La conclusion générale de ce travail bien conduit sur une grande population de sujets est que les supplémentations en vitamine D n'exercent aucun effet préventif sur la survenue d'évènements cardiovasculaires ou de cancers.

Une étude réalisée en Nouvelle-Zélande (Scragg et al., 2018), publiée un peu avant, sur une population moins importante (5110 participants) et sur une durée de temps plus courte (3,3 années) avec une supplémentation en vitamine D de 100 000 unités par mois, avait mené à des conclusions identiques en termes de cancer, le risque étant le même chez les sujets supplémentés et chez ceux qui ne l'étaient pas.

Chapitre IV
DISCUSSION

Chapitre IV. Discussion

En plus de la minéralisation osseuse et du maintien de l'équilibre du calcium, la 25-dihydroxyvitamine D possède des fonctions physiologiques, dont la régulation de la croissance et la différenciation d'une grande partie des cellules normales et malignes découvertes et mise en exergue depuis un certain temps, dans notre étude on a essayé de rapporter la dernière mise à jour des mécanismes anti tumoraux de la vitamine D (Spina, 2006).

En s'étalant dans notre étude sur les mécanismes d'action de la vitamine D, On sait maintenant que les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs à la vitamine D et que la vitamine D agit sur plus de 200 gènes dont certains sont impliqués dans le développement du cancer. Les propriétés anti-néoplasiques de la 25-dihydroxyvitamine D ont été mise en évidence dans des études in vitro sur des lignées de cellules malignes humaines de sein, prostate, pancréas, côlon, vessie, col de l'utérus, thyroïde, hypophyse, peau (carcinome épidermoïde, carcinome basocellulaire et mélanome, gliome, neuroblastome, leucémie et lymphome cellules).

Les résultats de ces études indiquent que la 25-dihydroxyvitamine D et ses composés analogues sont capables de contrôler la survie des cellules tumorales (autophagie, apoptose) et du phénotype (différenciation) des cellules tumorales, l'inhibition de leur prolifération, des métastases, l'atténuation de leur prolifération et la modulation de la physiologie de diverses cellules stromales non tumorales (fibroblastes, cellules endothéliales) ainsi que la régulation de plusieurs types de cellules de la réponses immunitaires.

En outre, il est bien connu que le cancer n'est pas une maladie uniforme, et que les facteurs de risque et les étiologies diffèrent selon le site de l'organe, la base des expositions, la biologie sous-jacente et la génétique.

Par contre et en survolant la revue de la littérature concernant les essais cliniques, les méta-analyses et les études d'observation et épidémiologiques les plus récent conduite sur les trois cancers les plus fréquents à savoir le cancer colorectal, du sein et le cancer de la prostate, Il semble clair que la vitamine D n'a pas une forte influence protectrice sur le risque de la plupart des tumeurs malignes.

Ainsi la vitamine D semble protéger contre certains cancers (notamment le cancer colorectal et la vessie) et augmentant éventuellement le risque pour d'autres (prostate et pancréas), et n'ayant aucune association apparente, ou une association incohérente avec la majorité des autres types de cancer. A ce problème d'incohérence s'ajoute les méthodes de dosage de la 25(OH)D circulante qui varie d'un laboratoire a un autre.

Cela rend la comparaison entre les enquêtes et l'établissement des doses de supplémentation en vitamine D, pour la prévention du cancer un véritable défi, voire une difficulté absolue. La littérature actuelle suggère également que d'autres facteurs importants peuvent interagir avec le statut de la vitamine D, comme le statut ménopausique dans le cancer du sein, le sexe dans le cancer colorectal, et la protéine circulante de liaison à la vitamine D dans le cancer de la prostate. Dans le cancer de la prostate.

Avec tous ces constatations et les lacunes retrouvés avec d'autre qu'on a pas pu citer ici dans notre études sur le rôle de la vitamine D dans la lutte contre le cancer, nous ne pensons pas qu'il y ait actuellement suffisamment de bases solides pour que la communauté scientifique peut formuler des recommandations fondées sur des preuves, concernant les concentrations optimales de 25(OH)D pour ou contre l'utilisation d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention primaire ou secondaire de tout type de cancer.

Cela met en évidence la nécessité de mener des études plus vastes et plus détaillées sur l'effet de la supplémentation en vitamine D et de la concentration en 25(OH)D sur les sous-types spécifiques de cancer en se basant sur des facteurs tels que l'âge, l'IMC, le régime alimentaire, l'origine ethnique, la situation géographique, etc.

CONCLUSION

Conclusion

Autrefois cantonnée à la prévention du rachitisme chez l'enfant ou de la décalcification osseuse chez l'adulte, la vitamine D a été récemment reconnue efficace dans la prévention des fractures liées à l'ostéoporose due à l'âge. Aujourd'hui, de nouvelles expérimentations suggèrent que la vitamine D pourrait agir en prévention des maladies cardiovasculaires et aussi du cancer.

En laboratoire, on voit que la vitamine D affecte plus de 200 gènes qui influenceraient en particulier la prolifération et la différenciation des cellules cancéreuses. De même, elle freinerait la croissance de certaines cellules cancéreuses en culture. Une concentration sanguine élevée en vitamine D serait associée à une réduction de plus de 50 % du risque de certains cancer. Il y a même une étude épidémiologique qui a conclu qu'un capital intact en vitamine D avec ou sans supplémentation réduit le risque de cancer colorectal.

Malheureusement les études en laboratoire, ne peuvent jamais que fournir des pistes à la recherche scientifique et laisse la place aux études épidémiologiques plus vaste et détaillées pour assoir l'hypothèse sur un socle solide et arrive à des recommandations précise sur l'effet préventif ou thérapeutique de la vitamine D.

Il paraît donc prématuré de conseiller de recourir systématiquement à la prise de vitamine D tant qu'il n'y aura pas eu de recherche clinique convaincante, permettant d'évaluer le bénéfice et aussi une toxicité éventuelle. Le plus simple des conseils est d'aller donc chercher la vitamine D là où elle se trouve naturellement, dans l'alimentation (la fameuse huile de foie de morue, certains poissons gras comme saumon, maquereau, thon et sardines, en conserve notamment) et à un moindre degré le lait, les œufs et les céréales. Il suffit aussi, sans en abuser, de s'exposer au soleil au moins quelques minutes tous les jours pour assurer l'apport nécessaire en vitamine D.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- ABAKKA, M. (2019). LE SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS: A PROPOS DE 4 CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE.
- Abu el Maaty, M. A., & Wöfl, S. (2017). Effects of 1,25(OH)₂D₃ on Cancer Cells and Potential Applications in Combination with Established and Putative Anti-Cancer Agents. *Nutrients*, 9(1), 87. <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/1/87>
- Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4(2), 80-90. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0716>
- Aguilera, O., Peña, C., García, J. M., Larriba, M. J., Ordóñez-Morán, P., Navarro, D., Barbáchano, A., López de Silanes, I., Ballestar, E., Fraga, M. F., Esteller, M., Gamallo, C., Bonilla, F., González-Sancho, J. M., & Muñoz, A. (2007). The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 28(9), 1877-1884. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm094>
- Albert, Q. (2017). *Bactériologie et cancers: vers de nouvelles stratégies thérapeutiques*
- Ancellin, R., Cottet, V., Dossus, L., Fassier, P., de Saintignon, J. G., Gin hac, J., Romieu, I., Salas, S., Schneider, S., & Srour, B. (2021). Impact des facteurs nutritionnels pendant et après cancer. *Bulletin du Cancer*, 108(5), 455-464.
- Ballout, N., Péron, S., & Gaillard, A. (2018). Restauration des voies corticales lésées par greffe de neurones. *médecine/sciences*, 34(8-9), 678-684.
- Bao, B. Y., Yao, J., & Lee, Y. F. (2006). 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis. *Carcinogenesis*, 27(9), 1883-1893. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl041>
- Bataille, V. (2006). Génétique et épidémiologie du mélanome. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*,
- Berghmans, T., Grigoriu, B., Giroux-Leprieur, E., & Revel, M.-P. (2019). La classification TNM en pratique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 11(3), 218-225.
- Beslay, M. (2021). *Effet de l'anxiété sur l'association entre viande rouge et risque de cancer colorectal: une approche multidisciplinaire*
- bey Hafida, Y., & Malika, B. Cancer de la prostate.
- Bhutia, S. K. (2022). Vitamin D in autophagy signaling for health and diseases: Insights on potential mechanisms and future perspectives. *J Nutr Biochem*, 99, 108841. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108841>
- Borkowski, R., Du, L., Zhao, Z., McMillan, E., Kostic, A., Yang, C. R., Suraokar, M., Wistuba, II, Gazdar, A. F., Minna, J. D., White, M. A., & Pertsemlidis, A. (2015). Genetic mutation of p53 and suppression of the miR-17~92 cluster are synthetic lethal in non-small cell lung cancer due to upregulation of vitamin D Signaling. *Cancer Res*, 75(4), 666-675. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-14-1329>
- Bouillon, R. P. J. W. F. D. (2018). *Vitamin D: Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics*. Academic Press.
- Bourniquel, C. (2002). *Arsénicisme chronique chez un ancien viticulteur: revue de la littérature* UHP-Université Henri Poincaré].
- Briot, K., Audran, M., Cortet, B., Fardellone, P., Marcelli, C., Orcel, P., Vellas, B., Thomas, T., & Roux, C. (2009). [Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice]. *Presse Med*, 38(1), 43-54. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.08.008> (Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage.)
- Chen, S., Zhu, J., Zuo, S., Ma, J., Zhang, J., Chen, G., Wang, X., Pan, Y., Liu, Y., & Wang, P. (2015). 1,25(OH)₂D₃ attenuates TGF-β1/β2-induced increased migration and invasion via inhibiting epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 468(1), 130-135. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.146>
- Cogan, E. (2011). [Vitamin D supplementation: why and how?]. *Rev Med Brux*, 32(4), 353-361. (Supplémentation en vitamine D: pourquoi et comment?)
- Coudeyras, S., & Forestier, C. (2010). Microbiote et probiotiques: impact en santé humaine. *Canadian Journal of Microbiology*, 56(8), 611-650.

- Courbebaisse, M., & Souberbielle, J. C. (2011). [Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations]. *Nephrol Ther*, 7(2), 118-138. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.12.004> (Équilibre phosphocalcique: régulation et explorations.)
- Coussy, F., Bonin, F., Azorin, P., Tariq, Z., & Driouch, K. (2019). Biologie des métastases et mécanismes moléculaires de leur formation. *Bulletin du Cancer*, 106(1), 24-36.
- Dauplat, J., Grondin, M.-A., Foulhy, C., & Kaermmmerlen, A.-G. (2020). Le dépistage du cancer du col de l'utérus, état des lieux et perspectives. *Sages-Femmes*, 19(2), 26-30.
- Delalogue, S., Bachelot, T., Bidard, F.-C., Espie, M., Brain, E., Bonnefoi, H., Gligorov, J., Dalenc, F., Hardy-Bessard, A.-C., & Azria, D. (2016). Dépistage du cancer du sein: en route vers le futur. *Bulletin du Cancer*, 103(9), 753-763.
- Demasters, G., Di, X., Newsham, I., Shiu, R., & Gewirtz, D. A. (2006). Potentiation of radiation sensitivity in breast tumor cells by the vitamin D3 analogue, EB 1089, through promotion of autophagy and interference with proliferative recovery. *Mol Cancer Ther*, 5(11), 2786-2797. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-06-0316>
- Descazeaud, A., Robert, G., Delongchamps, N. B., Cornu, J.-N., Saussine, C., Haillet, O., Devonec, M., Fourmarier, M., Ballereau, C., & Lukacs, B. (2012). Bilan initial et suivi de l'hyperplasie bénigne de prostate: revue de littérature du CTMH de l'AFU. *Progrès en urologie*, 22(1), 1-6.
- Desjardins, L., Couturier, J., Doz, F., Gauthiers-Vilars, M., & Sastre, X. (2004). Tumeurs de la rétine. *EMC-Ophthalmologie*, 1(1), 18-37.
- Diebold, F. (2000). Tumeur stromale de l'intestin grêle révélée par une anémie ferriprive et occulte: intérêt de l'endoscopie, de l'étude immunohistochimique et ultrastructurale pour le diagnostic positif. A propos d'un cas et revue de la littérature.
- Dongre, A., & Weinberg, R. A. (2019). New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 20(2), 69-84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
- Drouillard, A., Manfredi, S., Lepage, C., & Bouvier, A.-M. (2018). Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bulletin du Cancer*, 105(1), 63-69.
- Duval, S., Carretier, J., Boyle, H., Philip, T., Berger, C., Marec-Bérard, P., & Fervers, B. (2015). Facteurs comportementaux et professionnels et prévention des seconds cancers primitifs après un cancer dans l'enfance ou dans l'adolescence: état des connaissances. *Bulletin du Cancer*, 102(7-8), 665-673.
- ELHADRI, H. (2018). Les tumeurs évoluées du sein à propos de 35 cas. Etude rétrospective et revue de la littérature.
- Emilia Pauline, L. (2018). *Extraskeletal Effects of Vitamin D: A Clinical Guide*. Humana Press Incorporated.
- Fanit, K., Lahneche, A., & Azzouz, O. E. (2021). *L'implication des halométabolites des actinobactéries dans l'effet cytotoxique et anticancéreux* Université-Jijel].
- Fernandez-Garcia, N. I., Palmer, H. G., Garcia, M., Gonzalez-Martin, A., del Rio, M., Baretino, D., Volpert, O., Muñoz, A., & Jimenez, B. (2005). 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of Id1 and Id2 genes and the angiogenic phenotype of human colon carcinoma cells. *Oncogene*, 24(43), 6533-6544. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208801>
- Fradet-Turcotte, A. (2011). Identification du rôle et des modifications post-traductionnelles modulant l'export nucléaire de l'hélicase virale E1 au cours du cycle de réplication du virus du papillome humain.
- Gaillard, B. (2019). *Prodrogues d'alkylphospholipides (pro-APLs) pour une nouvelle approche thérapeutique du cancer par les lipides antitumoraux* [Strasbourg].
- García-Quiroz, J., Rivas-Suárez, M., García-Becerra, R., Barrera, D., Martínez-Reza, I., Ordaz-Rosado, D., Santos-Martinez, N., Villanueva, O., Santos-Cuevas, C. L., Avila, E., Gamboa-Domínguez, A., Halhali, A., Larrea, F., & Díaz, L. (2014). Calcitriol reduces thrombospondin-1 and increases vascular endothelial growth factor in breast cancer cells: implications for tumor angiogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 144 Pt A, 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.019>
- GHLIAL, Y. (2019). INTERET DE LA VITAMINE D3 TOPIQUE EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE, REVUE DE LITTERATURE.
- González-Sancho, J. M., Larriba, M. J., & Muñoz, A. (2020). Wnt and Vitamin D at the Crossroads in Solid Cancer. *Cancers*, 12(11), 3434. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/11/3434>
- Hanahan, D., & Weinberg, Robert A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

- Hawk, E. T., Viner, J. L., Dannenberg, A., & DuBois, R. N. (2002). COX-2 in cancer--a player that's defining the rules. *J Natl Cancer Inst*, 94(8), 545-546. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.8.545>
- Henriques, T. (2018). *How not to die with true high-dose Vitamin D therapy : Coimbra's Protocol and the secrets of safe high-dose Vitamin D3 and Vitamin K2 supplementation.*
- Holick, M. F. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*, 19(2), 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
- Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., & Sauter, E. (2007). Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*, 22 Suppl 2, V28-33. <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s211>
- Hollis, B. W. (2004). Editorial: The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(7), 3149-3151. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0682>
- Høyer-Hansen, M., Bastholm, L., Szyniarowski, P., Campanella, M., Szabadkai, G., Farkas, T., Bianchi, K., Fehrenbacher, N., Elling, F., Rizzuto, R., Mathiasen, I. S., & Jäättelä, M. (2007). Control of Macroautophagy by Calcium, Calmodulin-Dependent Kinase Kinase- β , and Bcl-2. *Molecular Cell*, 25(2), 193-205. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.12.009>
- Hsu, J. W., Yasmin-Karim, S., King, M. R., Wojciechowski, J. C., Mickelsen, D., Blair, M. L., Ting, H. J., Ma, W. L., & Lee, Y. F. (2011). Suppression of prostate cancer cell rolling and adhesion to endothelium by $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃. *Am J Pathol*, 178(2), 872-880. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.10.036>
- Janin, N. (1995). Prédisposition génétique au cancer. *La Revue de médecine interne*, 16(7), 500-517.
- Jégu, M., Der, A. S., Morcel, K., Abadie, C., Fritel, X., & Lévêque, J. (2015). Cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations constitutionnelles délétères BRCA1&2 et reproduction: revue de la littérature. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 44(1), 10-17.
- Jiang, F., Bao, J., Li, P., Nicosia, S. V., & Bai, W. (2004). Induction of ovarian cancer cell apoptosis by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ through the down-regulation of telomerase. *J Biol Chem*, 279(51), 53213-53221. <https://doi.org/10.1074/jbc.M410395200>
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2012). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, 523(1), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.003>
- Jouglar, E., Doyen, J., & Supiot, S. (2020). Faut-il moduler les contraintes de dose dans les organes à risque lors d'une irradiation en association avec un traitement anticancéreux systémique? *Cancer/Radiothérapie*, 24(6-7), 594-601.
- Kaler, P., Galea, V., Augenlicht, L., & Klampfer, L. (2010). Tumor associated macrophages protect colon cancer cells from TRAIL-induced apoptosis through IL-1 β -dependent stabilization of Snail in tumor cells. *PLoS One*, 5(7), e11700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011700>
- Krishnan, A. V., & Feldman, D. (2010). Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocr Relat Cancer*, 17(1), R19-38. <https://doi.org/10.1677/erc-09-0139>
- Larriba, M. J., García de Herreros, A., & Muñoz, A. (2016). Vitamin D and the Epithelial to Mesenchymal Transition. *Stem Cells Int*, 2016, 6213872. <https://doi.org/10.1155/2016/6213872>
- Lavolé, A., Toper, C., Belmont, L., Ruppert, A.-M., Wislez, M., & Cadranel, J. (2014). Cancer du poumon et infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine. *Revue des maladies respiratoires*, 31(2), 133-141.
- Lavoué, V., Rousselin, A., Delplanque, S., Pinsard, M., Henno, S., Foucher, F., Levêque, J., & de la Motte Rouge, T. (2017). Les nouveaux profils moléculaires dans le cancer de l'ovaire peuvent-ils modifier les stratégies thérapeutiques? *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 46(2), 107-112.
- Li, J., Luco, A.-L., Camirand, A., St-Arnaud, R., & Kremer, R. (2021). Vitamin D Regulates CXCL12/CXCR4 and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in a Model of Breast Cancer Metastasis to Lung. *Endocrinology*, 162(7). <https://doi.org/10.1210/endo/bqab049>
- Mari, R., Lambaudie, É., Provansal, M., & Sabatier, R. (2019). Apports de l'ADN tumoral circulant dans la compréhension et la prise en charge des carcinomes d'origine gynécologique. *Bulletin du Cancer*, 106(3), 237-252.
- Markowska, A., Antoszczak, M., Kojs, Z., Bednarek, W., Markowska, J., & Huczyński, A. (2020). Role of vitamin D(3) in selected malignant neoplasms. *Nutrition*, 79-80, 110964. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110964>

- McGlorthan, L., Paucarmayta, A., Casablanca, Y., Maxwell, G. L., & Syed, V. (2021). Progesterone induces apoptosis by activation of caspase-8 and calcitriol via activation of caspase-9 pathways in ovarian and endometrial cancer cells in vitro. *Apoptosis*, 26(3-4), 184-194. <https://doi.org/10.1007/s10495-021-01657-1>
- Miller, M. E. (2018). *Cancer*. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1793979>
- Mistretta, V. I., Delanaye, P., Chapelle, J. P., Souberbielle, J. C., & Cavalier, E. (2008). [Vitamin D2 or vitamin D3?]. *Rev Med Interne*, 29(10), 815-820. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.03.003> (Vitamine D2 ou vitamine D3?)
- Nusse, R., & Clevers, H. (2017). Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*, 169(6), 985-999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>
- Nuti, R., Bianchi, G., Brandi, M. L., Caudarella, R., D'Erasmus, E., Fiore, C., Isaia, G. C., Luisetto, G., Muratore, M., Oriente, P., & Ortolani, S. (2006). Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int*, 26(5), 445-453. <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0073-4>
- Pálmer, H. G., González-Sancho, J. M., Espada, J., Berciano, M. T., Puig, I., Baulida, J., Quintanilla, M., Cano, A., de Herreros, A. G., Lafarga, M., & Muñoz, A. (2001). Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol*, 154(2), 369-387. <https://doi.org/10.1083/jcb.200102028>
- Pendás-Franco, N., García, J. M., Peña, C., Valle, N., Pálmer, H. G., Heinäniemi, M., Carlberg, C., Jiménez, B., Bonilla, F., Muñoz, A., & González-Sancho, J. M. (2008). DICKKOPF-4 is induced by TCF/beta-catenin and upregulated in human colon cancer, promotes tumour cell invasion and angiogenesis and is repressed by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Oncogene*, 27(32), 4467-4477. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.88>
- Pendás-Franco, N., González-Sancho, J. M., Suárez, Y., Aguilera, O., Steinmeyer, A., Gamallo, C., Berciano, M. T., Lafarga, M., & Muñoz, A. (2007). Vitamin D regulates the phenotype of human breast cancer cells. *Differentiation*, 75(3), 193-207. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2006.00131.x>
- Perrier, A., Hainaut, P., Lamy, P.-J., Guenoun, A., Nguyen, D.-P., Guerber, F., Troalen, F., Denis, J. A., & Boissan, M. (2022). Utilisation clinique et évolution des biomarqueurs circulants à l'ère de l'oncologie personnalisée: des marqueurs protéiques aux scores clinicobiologiques. *Bulletin du Cancer*.
- Pierre, F. (2019). Consommation de charcuteries et risque de cancer colorectal: état des lieux et définition d'une prévention nutritionnelle. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 54(5), 5S41-45S47.
- Pike, J. W., & Meyer, M. B. (2010). The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 39(2), 255-269. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.007>
- Polakis, P. (2012). Wnt signaling in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008052>
- Rodrigues, L. (2018). *Nanoparticules polymères ciblant le récepteur CXCR3: élaboration et évaluation sur modèles de tumeur* Bordeaux].
- Salvadori, M. I. (2018). Le vaccin contre le virus du papillome humain chez les enfants et les adolescents. *Paediatrics & Child Health*, 23(4), 266-270.
- Sénéchal, C., Cottureau, E., de Pauw, A., Elan, C., Dagousset, I., Fourchette, V., Gauthier-Villars, M., Lae, M., Stoppa-Lyonnet, D., & Buecher, B. (2015). Les facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l'endomètre. *Bulletin du Cancer*, 102(3), 256-269.
- Sherwood, L. (2015). *Physiologie humaine*. De Boeck Supérieur.
- Signorello, L. B., Shi, J., Cai, Q., Zheng, W., Williams, S. M., Long, J., Cohen, S. S., Li, G., Hollis, B. W., Smith, J. R., & Blot, W. J. (2011). Common variation in vitamin D pathway genes predicts circulating 25-hydroxyvitamin D Levels among African Americans. *PLoS One*, 6(12), e28623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028623>
- Souberbielle, J. C., Body, J. J., Lappe, J. M., Plebani, M., Shoenfeld, Y., Wang, T. J., Bischoff-Ferrari, H. A., Cavalier, E., Ebeling, P. R., Fardellone, P., Gandini, S., Gruson, D., Guérin, A. P., Heickendorff, L., Hollis, B. W., Ish-Shalom, S., Jean, G., von Landenberg, P., Largura, A., . . . Zittermann, A. (2010). Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*, 9(11), 709-715. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.06.009>

- Stambolsky, P., Tabach, Y., Fontemaggi, G., Weisz, L., Maor-Aloni, R., Siegfried, Z., Shiff, I., Kogan, I., Shay, M., Kalo, E., Blandino, G., Simon, I., Oren, M., & Rotter, V. (2010). Modulation of the vitamin D3 response by cancer-associated mutant p53. *Cancer Cell*, 17(3), 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.11.025>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Tahri, A., Noel, G., Figuerella-Branger, D., Goncalves, A., Feuvret, L., Jauffret, E., Brun, B., Mazon, J., & Baillet, F. (2003). Léiomyosarcome primitif du système nerveux central associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) et survenu après transplantation rénale: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie*, 7(5), 308-313.
- Treps, L., & Gavard, J. (2015). L'angiogenèse tumorale-Quand l'arbre de vie tourne mal. *médecine/sciences*, 31(11), 989-995.
- Vallata, A. (2011). «Mars Bleu» temps fort pour promouvoir le dépistage organisé du cancer colorectal UHP-Université Henri Poincaré].
- Vanhevel, J., Verlinden, L., Doms, S., Wildiers, H., & Verstuyf, A. (2022). The role of vitamin D in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*, 29(2), R33-r55. <https://doi.org/10.1530/erc-21-0182>
- Veldman, C. M., Cantorna, M. T., & DeLuca, H. F. (2000). Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*, 374(2), 334-338. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1605>
- Veron, L., Wehrer, D., Caron, O., Balleyguier, C., & Delaloue, S. (2022). Autres approches en dépistage du cancer du sein. *Bulletin du Cancer*.
- VITAMIN D IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. (2018). SPRINGER INTERNATIONAL PU.
- Wilmanski, T., Barnard, A., Parikh, M. R., Kirshner, J., Buhman, K., Burgess, J., & Teegarden, D. (2016). 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D Inhibits the Metastatic Capability of MCF10CA1a and MDA-MB-231 Cells in an In Vitro Model of Breast to Bone Metastasis. *Nutr Cancer*, 68(7), 1202-1209. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1213868>
- Wu, X., Hu, W., Lu, L., Zhao, Y., Zhou, Y., Xiao, Z., Zhang, L., Zhang, H., Li, X., Li, W., Wang, S., Cho, C. H., Shen, J., & Li, M. (2019). Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment. *Acta Pharm Sin B*, 9(2), 203-219. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.002>
- Yu, M. C., Yuan, J.-M., Govindarajan, S., & Ross, R. K. (2000). Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 14(8), 703-709.
- Yu, X. P., Bellido, T., & Manolagas, S. C. (1995). Down-regulation of NF-kappa B protein levels in activated human lymphocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(24), 10990-10994. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.24.10990>
- Zaidi, S. (2015). *Power of vitamin D : a vitamin D book that contains the most scientific, useful and practical information about vitamin D - hormone D*.