

Université Salah BOUBNIDER – Constantine 3



Faculté de Médecine
Département de Médecine



ASSOCIATION DIABETE DE TYPE 2 ET CANCER DU SEIN : FREQUENCE ET FACTEURS DE RISQUE DANS LA WILAYA DE CONSTANTINE

Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

PRESENTEE PAR

DR SIHEM BENSLEM

MAITRE-ASSISTANTE EN ENDOCRINOLOGIE

Devant le jury :

Pr. Kamel BOUZID	Faculté de médecine d'Alger	Président
Pr. Karima BENMOHAMMED	Faculté de médecine de Constantine	Directeur
Pr. Nassim NOURI	Faculté de médecine de Constantine	Examineur
Pr. Hanane DJEDI	Faculté de médecine d'Annaba	Examineur
Pr. Nadir BOUSSOUF	Faculté de médecine de Constantine	Examineur
Pr. Sabrina KHENSAL	Faculté de médecine de Constantine	Examineur

Présentée et soutenue publiquement le 20 novembre 2021

2021

DEDICACES

A ma très chère mère

Quoique je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père, à ta mémoire

A l'homme avec un grand H, tu es toujours présent dans nos esprits et dans nos cœurs. Je sais combien tu aurais été fier de moi aujourd'hui. Parti trop tôt, Je te dédie spécialement cette réussite. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

*Je remercie tendrement mes frères **Djamil** et **fawzi**, à qui je tiens énormément et qui m'ont encouragée pendant toutes mes années d'études, je vous dédie ce travail.*

*A la guerrière **Assia**, ma sœur à qui je dois toute volonté et persévérance, tu es mon exemple, je fais de mon mieux pour suivre tes pas et DIEU sait combien cela est difficile pour moi !*

DIEU te préserve et te garde pour ta famille, tes proches et tes patients, tu es notre fierté.

*A la mémoire de notre ange **Rafik** ; parti à la fleur de l'âge et qui était source de joie immense dans notre foyer, un vrai porte bonheur, une étoile qui nous a éclairée et qui continue à scintiller au paradis.*

*A mes neveux et nièces **Aymen, Samy, Skander, Inès et Jasmine**, je vous souhaite tout le bonheur du monde ;*

Spécialement à Aymen mon allié depuis sa naissance, à Samy notre encyclopédie préférée, que DIEU le tout puissant vous protège. Vous m'avez comblé de joie et de fierté.

A mes belles sœurs, oncles et tantes, à tous les membres de ma famille, je dédie ce travail.

Une dédicace particulière à Amina ma belle-sœur et sa sœur madame Chentli qui était l'initiatrice de mon épanouissement professionnel.

*A **Fouad**, à qui je dois toutes mes stratégies SMART et positif thinking que tu ne cesses de me le répéter dès le moindre doute dans ma vie, merci d'être là ; je te dédie ce travail.*

A tous mes amis (es) et collègues, je dédie ce travail.

REMERCIEMENTS

En premier, je remercie Allah de m'avoir donné la volonté et la force afin de finaliser ce travail.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse :

A Monsieur Le Professeur **BOUZID Kamel**, chef de service en oncologie médicale au Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail et ce malgré vos multiples charges. Je vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Madame Le Professeur **BENMOHAMMED Karima**, professeur en endocrinologie et vice-rectrice à l'Université Constantine 3, d'avoir été ma directrice de thèse. J'ai pu bénéficier de votre encadrement et apprécier vos qualités scientifiques et humaines que je connaissais déjà. Merci pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre confiance. Que cette thèse soit un témoignage de mon estime et l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur Le Professeur **NOURI Nassim**, chef de service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques au Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine d'avoir accepté d'être membre du jury et de l'enrichir de vos éminentes compétences scientifiques. Veuillez y trouver l'expression de mon estime et mes sincères remerciements.

A Madame Le Professeur **DJEDI Hanane**, chef de service d'oncologie médicale au Centre de Lutte Contre le Cancer de Annaba, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de bien vouloir participer à ce jury de soutenance. Je vous prie de recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur Le Professeur **BOUSSOUF Nadir**, médecin chef du service d'épidémiologie et de médecine préventive au Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vos compétences scientifiques dans le domaine de l'épidémiologie et de la santé publique seront d'une valeur inestimable pour enrichir ce travail. Veuillez y trouver l'expression de mon estime et de mes sincères remerciements.

A Madame Le professeur **KHENSAL Sabrina**, professeur agrégé à l'Université de Constantine 3, d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de mon jury de thèse. Je vous prie de croire en mon profond respect et ma sincère gratitude pour votre énorme soutien moral, votre disponibilité et votre encouragement sans faille.

Je remercie sincèrement le Professeur **YOUNSI Zaim**, chef de service d'oncologie médicale à

l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine de m'avoir facilité le travail au niveau de son service ; également un grand merci à toute son équipe médicale et paramédicale.

Je remercie également Madame Le Professeur **DJEMAA Aicha**, chef de service de radiothérapie au Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine pour son aide et collaboration.

Je remercie sincèrement le Professeur **BENSALEM Assia**, chef de service d'oncologie médicale à l'établissement hospitalier DIDOUCHE Mourad de m'avoir facilité le travail au niveau de son service, aussi un grand merci à toute son équipe médicale.

Un remerciement particulier au Professeur **AMMARI Abdelaziz**, Professeur agrégé en oncologie médicale et à Monsieur **BRIHMAT Abdesselem**, physicien au service de radiothérapie au Centre de Lutte Contre le Cancer de Annaba, pour leur aide précieuse tout au long de ce travail.

Je remercie Le Professeur **LEZZAR Elkacem** pour m'avoir accueillie dans son service en tant que résidente et auprès de qui j'ai beaucoup appris.

Que mes aînés trouvent ici l'expression de mes remerciements pour leur enseignement et pour m'avoir initié à l'endocrinologie et diabétologie.

Mes remerciements vont également aux malades et à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation des différents bilans, explorations et examens dans le cadre de ce travail de thèse.

Je remercie très chaleureusement et infiniment mes collègues et amis(es) pour leurs soutiens et encouragements. La liste est si longue !!! Je ne pourrais citer chacun par son nom car cela me prendrait des pages et des pages.

Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail...

A toutes et à tous, un grand merci !

SOMMAIRE

DEDICACES	I
REMERCIEMENTS	III
SOMMAIRE	V
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES TABLEAUX	X
ABREVIATIONS	XII
1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE.....	1
1.1 INTRODUCTION	1
1.2 PROBLEMATIQUE.....	2
1.3 OBJECTIFS	3
1.3.1 <i>Objectif principal</i>	3
1.3.2 <i>Objectifs secondaires</i>	3
2 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE DIABETE TYPE 2 ET CANCER DU SEIN	4
2.1 DIABETE DE TYPE 2	4
2.1.1 <i>Épidémiologie</i>	4
2.1.2 <i>Complications du diabète</i>	7
2.1.3 <i>Pathogénie</i>	8
2.1.3.1 Anomalies de l'insulinosécrétion	8
2.1.3.2 Altérations de l'insulinosensibilité	9
2.1.3.3 Insulinorésistance, environnement et génétique	13
2.1.4 <i>Prise en charge thérapeutique globale</i>	14
2.1.4.1 Les mesures hygiéno-diététiques.....	14
2.1.4.2 Traitement antidiabétique oral et antidiabétique injectable non insulinique	15
2.1.4.3 Insulinothérapie	16
2.2 CANCER DU SEIN.....	17
2.2.1 <i>Épidémiologie</i>	17
2.2.2 <i>Pathogénie</i>	17
2.2.3 <i>Facteurs pronostiques</i>	19
2.2.4 <i>Prise en charge thérapeutique</i>	21
2.3 ASSOCIATION DT2 ET CANCER DU SEIN.....	23
2.3.1 <i>Données épidémiologiques</i>	23

2.3.2	<i>Liens étiopathogéniques entre DT2 et cancer du sein</i>	25
2.3.2.1	Rôle de l'insuline comme facteur de croissance	25
2.3.2.2	Rôle de l'hyperglycémie comme apport énergétique	26
2.3.2.3	Rôle du tissu adipeux	27
2.3.2.4	Rôle de l'aromatisation des androgènes en œstrogènes	29
2.3.3	<i>Impact des facteurs étiopathogéniques sur le pronostic du cancer du sein et sa mortalité</i>	31
2.3.3.1	La présence d'un diabète sucré type 2	31
2.3.3.2	L'âge	31
2.3.3.3	L'hyperglycémie	31
2.3.3.4	Les récepteurs hormonaux	34
2.3.3.5	L'aromatisation des androgènes en œstrogènes	34
2.3.3.6	L'hyperinsulinisme	34
2.3.3.7	Obésité et dyslipidémie	35
2.3.4	<i>Impact du traitement anti diabétique sur le cancer du sein</i>	37
2.3.4.1	Metformine et cancer du sein	37
2.3.4.2	Les insulino- sécrétagogues et cancer du sein	40
2.3.4.3	Incrétines et cancer du sein	40
2.3.4.4	Insuline et cancer du sein	40
3	PATIENTS ET METHODES	43
3.1	POPULATION ETUDIEE	43
3.1.1	<i>Critères d'inclusion</i>	43
3.1.2	<i>Critères de non inclusion</i>	44
3.2	METHODES	44
3.2.1	<i>Questionnaire</i>	44
3.2.2	<i>Examen clinique</i>	44
3.2.3	<i>Explorations para cliniques</i>	46
3.2.4	<i>Méthodes statistiques</i>	48
3.2.4.1	Echantillonnage	48
3.2.4.2	Tests statistiques	48
3.2.4.3	Logiciels	49
4	RESULTATS	50
4.1	CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE	50
4.1.1	<i>Lieu de recrutement</i>	52
4.1.2	<i>Nombre de femmes recrutées par établissement et par année</i>	52
4.1.3	<i>Origine</i>	53
4.1.4	<i>Age</i>	54

4.1.5	<i>Les antécédents gynécologiques</i>	54
4.1.6	<i>Histoire du diabète</i>	55
4.1.6.1	Age de découverte du diabète	55
4.1.6.2	Durée d'évolution du diabète	56
4.1.6.3	Traitement antérieur du diabète	57
4.1.6.4	Traitement actuel du diabète.....	59
4.1.6.5	Complications du diabète.....	63
4.1.7	<i>Histoire du cancer</i>	64
4.1.7.1	Age de découverte du cancer.....	64
4.1.7.2	Les récepteurs hormonaux et stades du cancer	64
4.1.7.3	Le traitement.....	65
4.2	FREQUENCE DE L'ASSOCIATION DU DIABETE DE TYPE 2 ET DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES DANS LA WILAYA DE CONSTANTINE	67
4.3	CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	67
4.3.1	<i>BMI</i>	67
4.3.2	<i>Tour de taille</i>	68
4.3.3	<i>Tension artérielle</i>	68
4.4	CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	69
4.5	ANALYSE BIVARIEE	70
4.5.1	<i>BMI et stades du cancer du sein</i>	70
4.5.2	<i>Tour de taille et stades du cancer du sein</i>	71
4.5.3	<i>HBA1c et stades du cancer du sein</i>	71
5	DISCUSSION	72
5.1	CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION DE FEMMES DIABETIQUES TYPE 2 AVEC CANCER DU SEIN 73	
5.1.1	<i>Le niveau d'études</i>	73
5.1.2	<i>Antécédents médicaux</i>	73
5.1.3	<i>Antécédents gynécologiques</i>	74
5.1.3.1	Age de ménarche	75
5.1.3.2	Age à la première grossesse.....	76
5.1.3.3	Contraception.....	77
5.1.3.4	Ménopause	78
5.1.3.5	Allaitement.....	79
5.1.3.6	Récepteurs hormonaux.....	80
5.1.3.7	Stades UICC	81
5.2	ASSOCIATION DT2 ET CANCER DU SEIN.....	82
5.3	FACTEURS DE RISQUE EN COMMUN ENTRE DT2 ET CANCER DU SEIN	88

5.3.1	<i>L'âge</i>	88
5.3.1.1	Age de découverte du DT2	90
5.3.1.2	Age de découverte du cancer du sein	90
5.3.2	<i>BMI</i>	91
5.3.3	<i>Tour de taille</i>	92
5.3.4	<i>Sédentarité</i>	94
5.4	IMPACT DU DIABETE SUR LE CANCER DU SEIN :	95
5.4.1	<i>Durée d'évolution du DT2</i>	95
5.4.2	<i>Déséquilibre glycémique</i>	96
5.4.3	<i>Traitement anti diabétique</i>	98
5.5	ANALYSE BIVARIEE	103
5.6	IMPACT DE LA DYSLIPIDEMIE SUR LE CANCER DU SEIN	103
5.7	POINTS FORTS DE L'ETUDE.....	107
5.8	LIMITES DE L'ETUDE	107
6	PERSPECTIVES	109
7	CONCLUSION	112
	BIBLIOGRAPHIE	114
	ANNEXES	145
	ANNEXE 1 : LES ETUDES RANDOMISEES DANS LE DIABETE DE TYPE 2	144
	ANNEXE 2 : LE GRADE HISTO-PRONOSTIQUE DE SCARFF BLOOM ET RICHARDSON (SBR)....	146
	ANNEXE 3 : MARQUEUR DE PROLIFERATION :KI67	147
	ANNEXE 4 : L'ANTI ONCOGENE P53	148
	ANNEXE 5 : HER2 / NEU OU C ERB B2	149
	ANNEXE 6 : TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILS)	150
	ANNEXE 7 : FICHE TECHNIQUE DE L'ETUDE (QUESTIONNAIRE)	151

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Acides gras libres et lipotoxicité [55]</i>	11
<i>Figure 2: Insulinorésistance adipocytaire [57]</i>	12
<i>Figure 3: Relation entre l'altération de la transduction du signal insulinique et l'activation de la prolifération cellulaire chez les sujets insulinorésistants [144]</i>	26
<i>Figure 4: Mécanismes et activation des voies de transduction du signal dans le diabète et risque du cancer du sein [167]</i>	29
<i>Figure 5: Lien entre obésité et cancer du sein [174]</i>	30
<i>Figure 6: Risque de décès par cancer augmenté dans le diabète et pré diabète [180]</i>	32
<i>Figure 7: L'interaction entre l'obésité et les micro ARN dans le cancer du sein [218]</i>	37
<i>Figure 8: Action anti tumorale de la Metformine [242]</i>	39
<i>Figure 9: Répartition des patientes diabétiques de type 2 ayant un cancer du sein selon l'âge</i>	54
<i>Figure 10: Répartition des patientes selon l'âge de découverte du diabète</i>	56
<i>Figure 11: Répartition des patientes selon la durée d'évolution du diabète</i>	56
<i>Figure 13: Age de découverte du cancer du sein chez nos patientes</i>	64
<i>Figure 14: Répartition des patientes de notre série selon le BMI</i>	67
<i>Figure 15: Répartition des patientes selon le tour de taille</i>	68
<i>Figure 16: Risques relatifs de l'association diabète cancer du sein dans les études cas-témoins et de cohorte [3]</i>	84
<i>Figure 17: Comparaison de la fréquence de l'association DT2 et cancer du sein dans notre série avec les autres études</i>	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Evolution de la prévalence du diabète et du nombre de diabétique dans le monde entre 1980 et 2014 par région OMS [27].....	4
Tableau 2: Pourcentages d'adultes (20 à 79 ans) morts des suites du diabète avant 60 ans en 2019, dans le monde et par Régions de la FID, classés par pourcentage de décès liés au diabète [28].....	5
Tableau 3: Principales études de prévalence et d'incidence du diabète en Algérie de 1992 à 2019	6
Tableau 4: Traitements antidiabétiques oraux et injectables non insuliniq ue disponibles en Algérie	16
Tableau 5: Les différentes insulines disponibles en Algérie : délai d'action, pic d'action et durée d'action	16
Tableau 6: Taux d'incidence des principales localisations du réseau Est et Sud Est Algérie, Année 2017, Chez la femme (Premier Atlas du cancer pour 20 wilayas de l'Est du pays) [80]	17
Tableau 7: Classification par stade UICC.....	21
Tableau 8: Meta-analyses sur le risque relatif (RR) du cancer au niveau des différents organes chez le patient diabétique [128].....	24
Tableau 9: Mortalité due au cancer chez les patients diabétiques de type 2 [175]	31
Tableau 10: Classification des BMI selon l'OMS.....	45
Tableau 11: Classification de la néphropathie diabétique	47
Tableau 12: Caractéristiques générales de la population étudiée.....	51
Tableau 13: Répartition des patientes par établissement et par année.....	52
Tableau 14: Répartition des patientes selon la wilaya d'origine.....	53
Tableau 15: Répartition des patientes selon les antécédents gynécologiques.....	55
Tableau 16: Répartition des patientes selon le traitement antérieur du diabète.....	57
Tableau 17: Les différents anti diabétiques oraux pris antérieurement.....	58
Tableau 18: Les différentes insulines prises antérieurement.....	58
Tableau 19: Types des antidiabétiques oraux et insuline associés pris antérieurement	59
Tableau 20: Traitement antidiabétique pris actuellement par nos patientes	59
Tableau 21: Répartition des ADO dans le traitement actuel.....	60
Tableau 22: Répartition des ADO selon le nombre de prise et dosages disponibles	60
Tableau 23: Répartition des patientes selon le nom de l'insuline et nombre d'unités par jour dans le traitement actuel.....	62
Tableau 24: Répartition des cas selon les complications microangiopathiques.....	63

<i>Tableau 25: Répartition de nos patientes selon la présence ou non des récepteurs hormonaux et les stades UICC</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 26: Répartition des patientes de l'étude selon le traitement anti cancéreux subi.....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 27: Moyenne du tour de taille dans la population étudiée.....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 28: Résultats des chiffres tensionnels chez nos patientes</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 29: Paramètres biologiques des patientes de notre série.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 30: Résultats de l'analyse bivariée des stades du cancer du sein associés aux BMI de nos patientes.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 31: Résultats de l'analyse bivariée des stades du cancer du sein associés au tour de taille de nos patientes</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 32: Résultats de l'analyse bivariée des stades du cancer du sein associés aux taux d'Hba1c de nos patientes</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 33: Comparaison du niveau d'études de nos patientes avec les études</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 34: Comparaison des antécédents de nos patientes avec ceux des études</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 35: Comparaison des antécédents gynécologiques de nos patientes avec les études..</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 36: Comparaison des récepteurs hormonaux chez nos patientes avec les études</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 37: Comparaison des stades UICC chez nos patientes avec les études.....</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 38: Odds ratios (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC) du cancer du sein en fonction des antécédents de certaines pathologies selon l'état ménopausique [320].....</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 39: Comparaison de la fréquence de l'association DT2 et cancer du sein dans notre série avec les autres études</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 40: Comparaison de la moyenne d'âge des patientes de notre série par rapport aux données de la littérature</i>	<i>89</i>
<i>Tableau 41: Comparaison de l'âge de découverte du DT2 et cancer du sein dans la littérature</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 42: Comparaison des moyennes d'âge du DT2 et du cancer du sein dans notre étude</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 43: Comparaison du BMI de nos patientes avec celui des études</i>	<i>92</i>
<i>Tableau 44: Comparaison de la durée d'évolution du DT2 de notre série avec les études.....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 45: Comparaison du taux d'Hba1c de nos patientes avec celui des études.....</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 46: Comparaison des traitements antidiabétiques pris antérieurement par nos patientes avec les études</i>	<i>100</i>
<i>Tableau 47: Comparaison de la durée des traitements antidiabétiques de notre série avec les autres études.....</i>	<i>101</i>
<i>Tableau 48: Comparaison du taux des lipides</i>	<i>105</i>

ABREVIATIONS

27-HC	27-hydroxycholestérol
ACC1	Acétyl-Co-A Carboxylase 1
AG	Acides gras
AGL	Acides gras libres
AGNE	Acides gras non estérifiés
AIF	Apoptosis-inducing factor
ALDO	Aldolase
AMPK	Protéine kinase activée par l'adénosine-monophosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
CHUC	Centre hospitalo-universitaire de Constantine
CS	Cancer du sein
CYP27A1	Enzyme cytochrome P450 oxydase stérol 27-l'hydroxylase A1
CYP7B1	Cytochrome P450 oxydase 25-de l'hydroxycholestérol 7-alpha-hydroxylase B1
DAG	Diacylglycérols intracellulaires
DCA	Dichloroacétate
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4
DT2	Diabète de type 2
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FAS	Fatty acid synthase
FASN	Fatty acid synthase Gene
GAPDH	Glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GLUT4	Transporteur de glucose
HAS	Haute autorité de santé
Her2	Facteur de croissance épidermique humain
HK	Hexokinase
HMRUC	Hôpital militaire régional universitaire de Constantine
HOMA	HOmeostasis Model Assessment
HTA	Hypertension artérielle
IDF	Fédération internationale du diabète
IGF	Insulin-like-Growth Factors
IGF-BP	Insulin like growth factor- binding protein
IL-6	Interleukine-6

IMC	Indice de masse corporelle
IR	Insulino résistance
IRS	Insulin Receptor Substrates
IRS1	Insulin receptor substrate 1
LADA	Latent Auto immune Diabetes in Adults
LDH-A	Lactate déshydrogénase A
LDL-C	Lipoprotéines petites et denses
LKB1	Suppresseur de tumeur Liver Kinase B1
LPL	Lipoprotéine lipase
LXR	Liver X receptor
MAPk	Mitogen-Activated-Protein kinase
MENA	Middle East and North Africa
MiARN	microARN
MMP-2 et 9	Métalloprotéases matricielles 2 et 9
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NRG1	Neuréguline-1
PAG	Produits avancés de la glycation
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
PARP	Poly ADP ribose
PDH	Pyruvate déshydrogénase
PDK	Pyruvate dehydrogenase kinase
PFK	Phosphofructokinase
PFKFB3	Phosphofructokinase 2 / fructose-2,6-bisphosphatase 3
PI3-k	Phosphatidyl inositol 3 kinase
PIP3	Phosphatidylinositol triphosphate
PK	Pyruvate kinase
PKCθ	Protéine kinase C atypique
PPARγ	Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RCP	Réunions Concertation multi-disciplinaire
RE	Récepteurs à œstrogènes
RP	Récepteurs à progestérone
SGLT1 et SGLT2	Co transporteurs glucose sodium dépendant
SHBG	Sex Hormone Binding Protéine
TIS	Tumeur in situ
TNFα	Tumor necrosis factor α
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UICC	Union internationale contre le cancer

VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VLDLR	Récepteur des lipoprotéines de très basse densité
WHEAL	Women's Healthy Eating and Living

INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE

1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE

1.1 Introduction

Le diabète sucré et le cancer sont deux maladies dont l'incidence ne cesse de croître.

Ainsi, la conséquence est une augmentation du nombre de décès directement lié à ces 2 affections.

En effet, Les cancers sont devenus la 2^{ème} cause de mortalité et le diabète sucré est enregistré comme la 12^{ème} au niveau mondial [1].

Dans ces conditions, les épidémiologistes ne cessent de chercher à savoir si les états diabétiques et les cancers sont reliés par une simple association ou par une relation de cause à effet.

De leur côté aussi les diabétologues avaient mené des recherches et ceci depuis les années 60 et certains d'entre eux dont Joslin à Boston avaient déjà remarqué qu'il existait une association suspecte entre diabète et cancer mais hélas les résultats n'étaient pas concluants [2].

Les dernières années, de plus en plus des preuves suggèrent qu'une altération du métabolisme du glucose peut être un facteur de risque indépendant pour le développement de divers cancers.

En effet, plusieurs études épidémiologiques ont signalé une augmentation de l'incidence de cancer dont celle du sein chez les sujets diabétiques [3] et plusieurs ont renforcé le lien entre le risque de cancer du sein et le diabète [4, 5].

Des données suggèrent que 16 % des patientes atteintes de cancer du sein sont diabétiques, ce qui correspond à un risque de 10 à 20 % de développer un cancer du sein chez les femmes diabétiques [6].

En outre, le diabète voire même l'intolérance au glucose aggravent le pronostic du cancer du sein [7, 8].

Les études précliniques et cliniques révèlent des associations complexes entre le diabète et le cancer du sein [9-11]. Déjà, Le pré diabète se caractérise par une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose avec une glycémie supérieure à la normale.

Puis, Au cours de la progression vers le diabète de type 2, la reprogrammation métabolique associée à la résistance à l'insuline, conduit à trois changements métaboliques principaux dans la circulation, à savoir : l'hyperlipidémie, l'hyperinsulinisme et l'hyperglycémie créant ainsi un état inflammatoire chronique de bas grade [12, 13].

Ces changements métaboliques entraînent ensuite une dérégulation des voies de signalisation cellulaire, stress oxydatif lié à la glucotoxicité et l'inhibition de l'apoptose dans les cellules mammaires [14] pour initier ou promouvoir le cancer dans les cellules mammaires [15].

En effet, le diabète de type 2 diffère principalement du diabète de type 1 par le fait qu'il soit précédé d'une période d'hyperinsulinisme puis apparaîtra ultérieurement l'hyperglycémie.

L'hyperinsulinisme et l'hyperglycémie qui représentent avec la dyslipidémie les trois principales perturbations métaboliques survenant dans le diabète de type 2, peuvent être considérés avec l'obésité [16] comme des facteurs de risque et des déclencheurs des phénotypes de cancer [17].

D'un autre côté, plusieurs molécules utilisées couramment dans le traitement du diabète ont des effets favorables ou défavorables sur l'apparition et l'évolution des cancers dont celui du sein par rapport à d'autres traitements hypoglycémifiants.

Nous verrons dans une première partie l'état actuel des connaissances concernant les deux pathologies chacune à part et qui portera sur les données épidémiologiques, la pathogénie et la prise en charge thérapeutique, puis l'association des deux dont nous traiterons les données épidémiologiques, les liens étiopathogéniques ainsi que l'impact des facteurs de risque et du traitement anti diabétique sur le cancer du sein.

Nous discuterons dans une deuxième partie nos résultats avec ceux des autres études concernant cette relation complexe entre diabète de type 2 et cancer du sein.

1.2 Problématique

Le diabète sucré et le cancer, deux problèmes de santé publique préoccupants de notre siècle, présentent de nombreux facteurs de risque en commun ainsi que des liens physiopathologiques.

Parmi ces facteurs de risque en communs, on retrouve principalement l'âge, les anomalies génétiques communes (mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN en particulier), l'obésité, la sédentarité, les facteurs alimentaires, mais aussi d'autres facteurs sont cités par certaines études (sexe, alcool, tabac...) [18].

Le diabète sucré pourrait même avoir avec le cancer une relation de causalité et ce, par le biais de : l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme (endogène et exogène), l'augmentation de la biodisponibilité du facteur de croissance IGF-1 ainsi que, l'inflammation chronique (cytokines et adipokines) [19].

Par ailleurs, le cancer du sein est reconnu être hormono-dépendant et, notamment, avoir une sensibilité particulière vis-à-vis des œstrogènes. L'aromatase convertit les androgènes en œstrogènes

dans le tissu adipeux expose la femme obèse à une hyperoestrogénémie relative, en particulier après la ménopause [20].

Toutes les perturbations hormono-métaboliques suscitées sont susceptibles d'interférer ou favoriser le développement du cancer du sein.

Il faut signaler par ailleurs, que le traitement du diabète a été aussi incriminé par certaines études récentes comme facteur potentiellement cancérigène, le cas des analogues de l'insuline [21], ou protecteur, le cas de la metformine testée même comme produit anticancéreux dans le cancer du sein (essai thérapeutique, phase III) [22, 23].

1.3 Objectifs

1.3.1 Objectif principal

L'**objectif principal** de notre étude est d'estimer la fréquence de l'association du diabète de type 2 et du cancer du sein chez les femmes.

1.3.2 Objectifs secondaires

Les **objectifs secondaires** sont :

- Identifier les facteurs de risque du cancer du sein dans cette population, en particulier l'obésité, la sédentarité, le syndrome métabolique, l'hyper-insulinisme, l'insulinorésistance.
- Rechercher l'impact de ces facteurs de risque sur le pronostic du cancer du sein et la mortalité.
- Rechercher l'impact du traitement antidiabétique sur le cancer du sein.
- Participer à la mise en place des mesures de prévention chez les femmes diabétiques avec cancer du sein ainsi que dans les populations à risque en prenant en charge les facteurs de risque identifiés : équilibre du diabète, lutte contre l'obésité et la sédentarité, alimentation saine...

ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

2 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE DIABETE TYPE 2 ET CANCER DU SEIN

2.1 Diabète de type 2

2.1.1 Épidémiologie

Le diabète de type 2 (DT2) représente au moins 90% des états diabétiques. Il reste longtemps asymptomatique, survient typiquement après la cinquantaine chez des sujets essentiellement obèses ou en surpoids, ayant des antécédents familiaux de DT2.

La fédération internationale du diabète (IDF) qualifie le phénomène de véritable pandémie.

Il existe dans le monde d'après ses estimations en 2019, 463 millions (9,3 %) de diabétiques adultes âgés de 20 à 79 ans. Le nombre de diabétiques augmentera d'ici 2030 à 578,4 millions(10,2%) et 700,2 millions (10,9%) d'ici 2045 [24].

Par ailleurs, 79,4% vivent dans des pays à faible et moyen revenu. Le fardeau du diabète s'est donc largement déplacé vers ces pays, ce qui n'est pas sans conséquences sur la capacité de ces pays à y faire face aussi bien sur le plan de la prévention du diabète que celle de sa prise en charge [25, 26] (Tableau 1).

Tableau 1: Evolution de la prévalence du diabète et du nombre de diabétique dans le monde entre 1980 et 2014 par région OMS [27]

	Prévalence (%)		Augmentation 1980-2014 en %	Nombre (millions)		Augmentation 1980-2014 en %
	1980	2014		1980	2014	
Afrique	3,1%	7,1%	129,0%	4	25	525,0%
Amériques	5,0%	8,3%	66,0%	18	62	244,4%
Méditerranée orientale	5,9%	13,7%	132,2%	6	43	616,7%
Europe	5,3%	7,3%	37 ;7%	33	64	93,9%
Asie du Sud-Est	4,1%	8,6%	109,8%	17	96	464,7%
Pacifique occidental	4,4%	8,4%	90,9%	29	131	351,7%
Total monde	4,7%	8,5%	80,9%	108	422	290,7%

La prévalence du diabète estimée chez les femmes est légèrement inférieure à celle des hommes (9,0%vs 9,6 %). On en compte environ 17,2 millions d'hommes de plus que de femmes diabétiques.

Chapitre 2 : Etat actuel des connaissances sur le diabète type 2 et cancer du sein

Pour ce qui est de la mortalité liée au diabète, on estime qu'environ 4,2 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont morts en 2019 des suites d'un diabète et de ses complications. C'est l'équivalent d'un décès toutes les huit secondes.

Le diabète est ainsi lié à 11,3 % des décès dans le monde, toutes causes confondues dans cette tranche d'âge.

Aussi, près de la moitié (46,2 %) des décès liés au diabète concerne la population active âgée de moins de 60 ans. Dans la région MENA, cela correspond à 53,3% [28] (Tableau 2).

Tableau 2: Pourcentages d'adultes (20 à 79 ans) morts des suites du diabète avant 60 ans en 2019, dans le monde et par Régions de la FID, classés par pourcentage de décès liés au diabète [28]

Région de la FID	Nombre de décès liés au diabète avant 60 ans (milliers)	Pourcentage de décès lié au diabète avant 60 ans (%)
Monde	1 945,1 (1.528,7–2.525,3)	46,2
AFR	267,6 (157,4–461,8)	73,1
MENA	223,3 (131,0–281,1)	53,3
SEA	592,3 (499,5–713,5)	51,5
NAC	132,7 (106,4–151,1)	44,0
SACA	105,8 (90,6–126,8)	43,5
WP	477,1 (428,3–590,7)	37,7
EUR	146,2 (115,5–200,3)	31,4

FID : Fédération Internationale du Diabète ; AFR : Afrique ; EUR : Europe ; MENA : Moyen-Orient et Afrique du Nord ; NAC : Amérique du Nord et Caraïbes ; SACA : Amérique centrale et du Sud ; SEA : Asie du Sud-Est ; WP : Pacifique occidental.

IC : Les intervalles de confiance de 95 % sont indiqués entre parenthèses.

A l'échelle mondiale, on compte davantage de décès liés au diabète chez les femmes (2,3 millions) que chez les hommes (1,9 millions) [28].

En Algérie, la prévalence du DT2 varie selon les régions de **8 à 14,4%**.

En effet, plusieurs études épidémiologiques ont été menées dont l'analyse effectuée, relève une différence dans la prévalence avec une fourchette allant de 6% à 14,4% (tableau 3).

Tableau 3: Principales études de prévalence et d'incidence du diabète en Algérie de 1992 à 2019

	Source	Type d'étude	Population	Échantillon (n sujets)	Prévalence du DT2 (%)
Bezzaoucha A, et al.1992	DiabetesMetab, 1992, 18, 229-235.	Enquête par sondage	1302 Ménages Alger	9384	2,1
Houti L, et al. (DESM 1994)	Diabetes international 2001, 11 : 4-8		30-64 ans Oran	641	6,6%
Kemali Z, 1994	RevAlg SantéMIL 1995, 24 : 7-14		>25 ans Alger	985	8,7%
Malek R, et al. 1998	Diabetes Metab 2001, 27:164-71	Echantillon	30 -64ans Sétif	1457	8,8%
Belhadj M, et al. 2003	Diabetes Metab 2003, 29 (suppl 4) : 4S24 [Abstract 1370]	Echantillon	30 -64ans Adrar (Sud)	1000	1,3%
Approche Step Wise OMS Algérie 2003	Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans 2 zones pilotes	Sondage à 2 degrés	25-64 ans Sétif, Mostaganem	4050	8,9%
Zaoui S, et al. 2006	Cahiers d'études et de recherche francophone/Santé 2007, 17 : 15-21	Echantillon Population	>20 ans Tlemcen	7656	10,5%
INSP, enquête nationale de santé 2005	Institut national de santé publique, projet TAHINA	Echantillon représentatif 26 districts	35-70 ans National	4818	12,2%
StepWise OMS Algérie 2016-2017	Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles		19- 69 ans Littoral, Hauts plateaux et Région sud	7450	14,4%
IDF 2019	Algeria Diabetes report 2010-2045		20-79 ans	1, 904,7	12,2%

L'Enquête Nationale Santé Algérie TAHINA menée en 2005 sur 16 wilayas tirées au sort avec un échantillon de 4818 ménages âgés de 35 à 70 ans, rapporte que 12,33 % de la population de l'échantillon présenterait un diabète. Cette morbidité touche 13,6% de la population masculine et 11,39% de la population féminine.

Le diabète arrive en seconde position juste après l'hypertension artérielle (HTA) qui a touché 24,58 % des personnes enquêtées [29].

Une autre enquête, celle de Stepwise Algérie-OMS 2016-2017 et qui a touché 7450 enquêtés représentant les différentes régions du pays, a dévoilé une prévalence du diabète dans la population générale (âgée entre 19 et 69 ans), estimée à 14,4%.

Une proportion de 8.2% des enquêtés présentent une hyperglycémie modérée et sont potentiellement diabétiques si des mesures préventives ne sont pas instaurées.

Sachant que la première enquête Stepwise réalisée par l'Algérie remonte à 2003 et elle a concerné deux wilayas (Sétif et Mostaganem) alors que l'enquête Stepwise 2016-2017 s'est déroulée à travers l'ensemble du territoire national en tenant compte des différences géographiques (Littoral, Hauts plateaux et Région sud).

2.1.2 Complications du diabète

L'évolution du diabète est marquée par la survenue de complications aiguës ou chroniques qui en font toute la gravité. Elles sont liées de façon directe ou indirecte aux perturbations glycémiques [30].

Les complications chroniques sont la traduction d'une micro-angiopathie et/ou d'une macroangiopathie dont les mécanismes sont fondés sur le trépied physiopathologique du diabète : hyperglycémie, insulino-résistance et inflammation de bas grade.

Les complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétiques) sont sensibles à l'amélioration de l'équilibre glycémique, c'est ce qu'a pu montrer les études randomisées disponibles dans le DT2 (UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT) (annexe1), alors que les complications macrovasculaires (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, artériopathie périphérique, atteinte cérébrovasculaire), sont sensibles à la gestion de l'ensemble des facteurs de risque souvent présents au cours du DT2 [31-34].

La rétinopathie diabétique est déjà présente au moment du diagnostic du DT2 dans 20 % des cas. Après 15 ans d'évolution la prévalence de la RD est de 50 à 80 % [35].

Concernant l'atteinte rénale, sa prévalence est de l'ordre de 30 à 35% après 15 ans d'évolution [36].

Quant à la neuropathie, elle est présente dans 20 à 30 % des cas, invalidante dans 2% des cas [37].

Par ailleurs, l'hypertension artérielle (HTA) est retrouvée chez 30 à 40 % de la population diabétique.

La coronaropathie est plus fréquente et plus précoce.

Le risque de cardiopathie et d'accident vasculaire cérébral (AVC) est multiplié par 2 à 4 et 1,5 à 2 respectivement.

Ainsi, 75% des diabétiques meurent d'accidents cardiovasculaires, dont 50 % de cardiopathie ischémique.

Le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est multiplié par 6 à 10 et le risque de gangrène et d'amputation est multiplié par 20 par rapport à la population générale Aussi, 50% des amputations par artérite des membres inférieurs sont diabétiques [38].

2.1.3 Pathogénie

Le DT2 est une maladie multifactorielle.

Le rôle du déficit de l'insulinosécrétion et les interrelations entre insulino-pénie et insulino-résistance (IR) sont actuellement mieux compris.

Chez les sujets prédisposés à un DT2, l'incapacité de la cellule β à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète franc [39, 40].

Il s'agit d'un phénomène de compensation de l'IR par la cellule β et c'est sa défaillance qui est à l'origine du DT2.

2.1.3.1 Anomalies de l'insulinosécrétion

Un déficit de l'insulinosécrétion apparaît tôt dans l'histoire du DT2, dès le stade de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance au glucose. Il a aussi été mis en évidence chez des parents au premier degré de patients atteints de DT2 [41]. L'altération de l'insulinosécrétion, ou dysfonction insulaire, concerne les anomalies de la pulsatilité, de la cinétique, des anomalies qualitatives, des anomalies quantitatives et des anomalies évolutives. La dysfonction bêta-cellulaire peut se résumer en anomalies qualitatives et quantitatives de l'insulinosécrétion :

- **Anomalies qualitatives de la sécrétion d'insuline** : Au cours du DT2, il existe précocément une perte de la première phase de sécrétion d'insuline dont le but est de bloquer la production hépatique de glucose et de sensibiliser les tissus insulinosensibles [42].

- **Anomalies quantitatives de la sécrétion d'insuline** : Physiologiquement, la masse de cellules bêta-pancréatiques est principalement dépendante de l'âge du sujet et de son indice de masse corporelle [43]. Les patients atteints de DT2 ont une insulinopénie franche à l'état basal et après charge en glucose, qu'ils soient de poids normal ou obèses [44]. Quant aux causes de cette dysfonction bêta-cellulaire, on incrimine :
 - **L'âge** : Il joue un rôle important dans la dysfonction bêta-cellulaire progressive. Ceci est tout à fait concordant avec le fait que l'incidence du DT2 augmente progressivement avec l'âge.
 - **Les gènes de prédisposition** : Il a été mis en évidence une association entre certains gènes et la régulation de la prolifération bêta-cellulaire et la régulation de l'insulinosécrétion. C'est en particulier le cas du gène TCF7L2 [45, 46].
 - **La lipotoxicité** : En particulier, certains dérivés lipidiques (comme les céramides) accumulés dans la cellule bêta-pancréatique pourraient directement altérer sa capacité insulinosécrétoire et plus largement pourrait réduire la masse cellulaire bêta en induisant l'apoptose cellulaire [47].
 - **La glucotoxicité** : Connue pour altérer la fonction insulinosécrétoire [48].
 - **Le polypeptide amyloïde** : Issu du clivage d'un précurseur, un phénomène de maturation protéique qui est altéré en cas de sécrétion trop importante (par exemple en cas d'IR ou d'hyperglycémie) et qui participe à son accumulation dans l'îlot [49].
 - **Les incrélines** : L'effet incréline, qui correspond à la potentialisation de la sécrétion d'insuline lorsque le glucose est ingéré par voie orale, est le fait principalement de deux hormones sécrétées par le tractus gastro-intestinal à savoir le Glucagon like Peptide-1 (GLP-1) sécrété par les cellules L du côlon et le Gastric Inhibitory polypeptide (GIP) sécrété par les cellules K duodénales. Au cours du DT2, il existe un déficit en GLP-1 et une résistance de la cellule bêta au GIP et au GLP-1. Il est à noter que le déficit en GLP-1 est précoce dans l'installation de la maladie, dès le stade d'intolérance au glucose, et se majore au stade de DT2 avéré [50].

2.1.3.2 Altérations de l'insulinosensibilité

La diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles (muscle, foie et tissu adipeux) n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée, sans déficit de l'insulinosécrétion [51]. Tel est le cas de la majorité des sujets obèses.

En revanche, l'IR est le révélateur du diabète ou de l'hyperglycémie dans la forme commune de DT2.

Deux de ces situations sont physiologiques : la grossesse (diabète gestationnel révélé par l'IR du 2^{ème} trimestre de la grossesse) et le vieillissement.

Ce dernier favorise le développement d'un DT2 du fait d'une diminution de la masse musculaire, qui est responsable d'une augmentation des besoins en insuline.

La prévalence du diabète s'élève ainsi avec l'âge et le vieillissement de la population, contribue à l'explosion de la maladie que l'on observe actuellement [52].

Le rôle dans la physiopathologie du DT2, du tissu adipeux, du tractus gastro-intestinal, des cellules alpha-pancréatique, du rein et du cerveau est maintenant bien décrit et complète le triumvirat composé du muscle, du foie et de la cellule bêta.

- **L'IR hépatique** : Le foie est le principal organe qui assure un apport constant en glucose pour l'organisme. Ainsi, en situation de jeûne, la sécrétion d'insuline est freinée, ce qui va permettre à la néoglucogénèse hépatique et à la glycogénolyse de produire du glucose. D'autre part, en post-prandial, sous l'effet de l'insuline, le foie stockera le glucose sous forme de glycogène. A l'opposé, après une nuit à jeun, la production de glucose par le foie est en moyenne augmentée de 25 % chez un patient DT2 par rapport à un sujet sain. Pourtant, cette hyperproduction hépatique de glucose se produit alors que l'insulinémie est 2 à 3 fois plus élevée, indiquant une IR sévère à l'effet freinateur de l'insuline sur la production hépatique de glucose. Cet effet sur la production hépatique de glucose s'explique par l'IR hépatique, l'hyper-glucagonémie, la glucotoxicité et la lipotoxicité.
- **L'IR musculaire** : La capture du glucose au niveau musculaire est stimulée par l'insuline en favorisant la translocation des transporteurs au glucose GLUT-4 du cytoplasme à la membrane plasmique. Le glucose est alors stocké sous forme de glycogène dans la cellule musculaire et servira de réserve énergétique pour le muscle lors d'un effort physique. Dans le cadre du DT2, la fonction de l'insuline est altérée et la capture du glucose inuslino stimulée est réduite. On considère que l'IR musculaire peut expliquer 85 à 90 % le défaut d'utilisation du glucose par le corps [53, 54].
- **L'IR adipocytaire** : Physiologiquement, le rôle du tissu adipeux est de stocker des lipides sous l'action de l'insuline en situation post-prandiale. Ces stocks de triglycérides seront mobilisés en période de jeûne (avec la levée du frein lipolytique de l'insuline) pour fournir à l'organisme suffisamment de substrat énergétique nécessaire à son bon

fonctionnement. Par ailleurs, le rôle du tissu adipeux dans la physiopathologie du diabète de type 2 a été mis en évidence par l'association entre IR et les anomalies de la répartition topographique de la masse grasse au profit du tissu adipeux viscéral ; l'obésité viscérale ou androïde étant associée à l'IR et au DT2. Les altérations du métabolisme du tissu adipeux interviennent dans la physiopathologie du DT2 à plusieurs niveaux. En effet, au cours du DT2, on observe une résistance des cellules adipocytaires au signal anti-lipolytique de l'insuline, ce qui conduit à l'augmentation des concentrations circulantes d'acides gras libres (AGL). L'augmentation chronique des concentrations d'AGL induit une IR musculaire et hépatique et inhibe la sécrétion d'insuline. C'est la lipotoxicité (Figure 1).

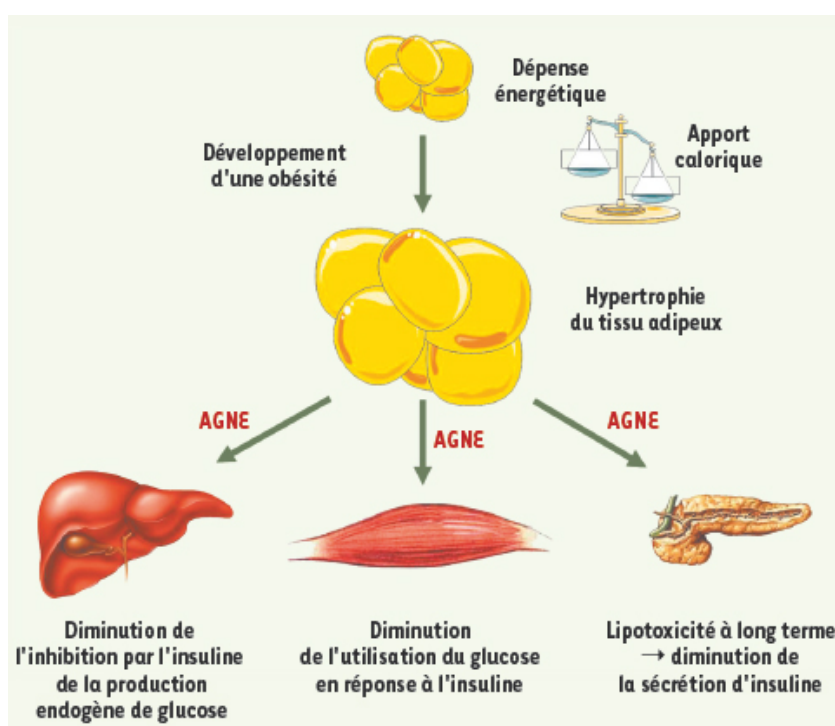


Figure 1: Acides gras libres et lipotoxicité [55]

D'autre part, l'obésité, et en particulier l'obésité viscérale, est associée à des adipocytes hypertrophiés. Ces derniers sont insulino-résistants, produisent des adipokines pro-inflammatoires inductrices de résistance à l'action de l'insuline et sécrètent à l'inverse moins d'adipokines insulino-sensibilisatrices comme l'adiponectine.

Les capacités de stockage du tissu adipeux sont altérées : la « surcharge » lipidique, qui n'a pu être prise en charge par le tissu adipeux, va être stockée au niveau des muscles, du foie et du pancréas.

Ce stockage ectopique des graisses est associé à la synthèse de différents dérivés lipidiques (diacyl glycérol, céramides), inducteurs d'IR et de dysfonction insulinosécrétoire (théorie de la lipotoxicité).

De ce fait, les mécanismes par lesquels l'augmentation de la masse adipeuse diminue l'action de l'insuline au niveau du corps entier sont nombreux : sécrétion de cytokines comme le TNF- α , l'interleukine 6, la résistine, libération excessive d'AGL dans la circulation par le tissu adipeux [56] (Figure 2).

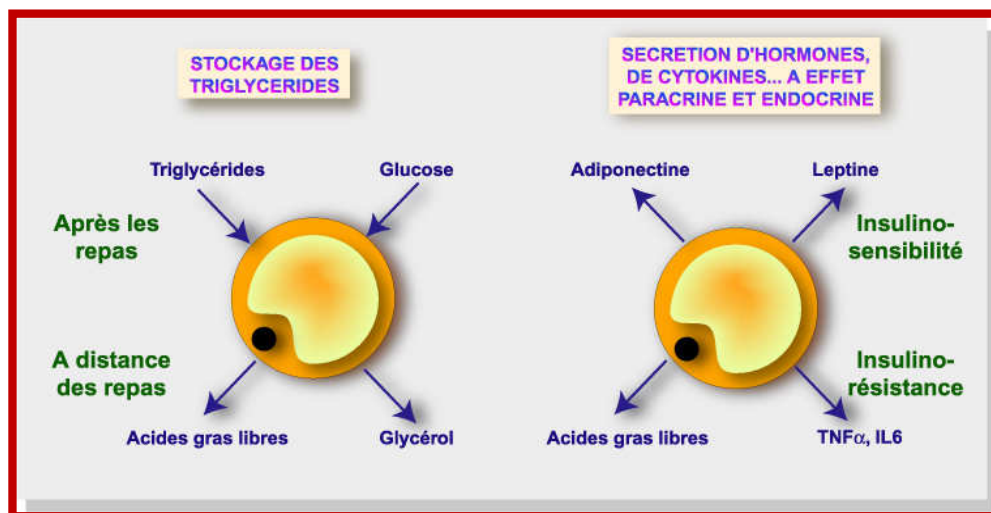


Figure 2: Insulinorésistance adipocytaire [57]

- **Le rôle du système gastro-intestinal** : Le déficit et la résistance en GLP-1, qui est un inhibiteur de la sécrétion de glucagon, contribue à l'augmentation paradoxale du glucagon et au déficit d'inhibition de la production hépatique de glucose en période post-prandiale observés au cours du DT2.
- **Le rôle de la cellule alpha** : Les concentrations plasmatiques de glucagon sont élevées chez les patients diabétiques de type 2 ; cette hyperglucagonémie est responsable de l'augmentation de la production hépatique de glucose basale/nocturne caractéristique du DT2 [58].
- **Le rôle du rein** : A l'état normal, les reins filtrent plus de 160 g de glucose par jour, l'équivalent de 32 morceaux de sucre/jour. 100 % vont être réabsorbés au niveau du tube contourné proximal par les transporteurs du glucose à savoir 10 % par les SGLT1 et 90 % par les SGLT2. En cas d'hyperglycémie majeure (> 1,80-2 g/l), la capacité de réabsorption rénale du glucose est dépassée et une glycosurie (fuite urinaire de glucose) se met en place. Cependant, au cours du DT2, on aura une réponse adaptative à savoir surexpression des transporteurs au glucose SGLT2 au niveau du tube contourné

proximal ; cette surexpression des SGLT2 rénaux conduit à une augmentation par quatre de la capture du glucose au niveau tubulaire. Ainsi, la réabsorption tubulaire du glucose organise un véritable cercle vicieux hyperglycémiant [59].

- **Le rôle du cerveau** : Physiologiquement, l'insuline a une fonction satiétogène centrale. Chez des patients diabétiques type2, les aires hypothalamiques impliquées dans la régulation de l'appétit ne répondent pas normalement à une charge glucidique orale, et ce, malgré les concentrations d'insuline élevées chez ces patients. On parle d'IR cérébrale [60, 61].
- **Le rôle du microbiote** : L'inflammation chronique pourrait aussi être induite par une augmentation de la perméabilité intestinale et un changement de composition du microbiote, observés aussi chez les sujets obèses présentant un DT2 [62]. Cette hypothèse est confortée par le fait que l'introduction d'une flore intestinale de donneurs minces chez des patients obèses améliore leur sensibilité à l'insuline [63].

2.1.3.3 Insulinorésistance, environnement et génétique

Le risque de DT2 dépend à la fois de facteurs génétiques et d'environnement.

Les conditions actuelles d'environnement, favorisent l'IR.

L'urbanisation, le mode de vie moderne avec le développement du télétravail, le commerce en ligne, les moyens de transport, conduisent à une sédentarité croissante et inquiétante.

La réduction de l'activité physique va entraîner une diminution de la captation du glucose par les muscles et une résistance à l'action de l'insuline.

Ainsi, en plus des principaux facteurs de risque de DT2 connus (l'âge (> 40 ans), les antécédents familiaux de DT2 au premier degré et l'origine ethnique (Asie, Afrique du Nord), l'indice de masse corporelle(IMC) et la répartition androïde des graisses (tour de taille > 88 cm chez les femmes et 102 cm chez les hommes) en sont les plus importants [56, 64].

Par ailleurs, les facteurs environnementaux, par des modifications chimiques de l'ADN dites « modifications épigénétiques », peuvent jouer directement sur l'expression des gènes de susceptibilité du diabète, que ce soit les gènes impliqués dans l'insulinosécrétion ou dans l'IR.

Ces modifications épigénétiques touchent en particulier les histones responsables de la compaction de la chromatine. Ces histones vont être soumises à des modifications post-traductionnelles (méthylation, acétylation...).

L'état de compaction de la chromatine modulera ainsi la transcription de l'ADN et par conséquent l'expression de gènes.

Ceci expliquerait pour quelles raisons des jumeaux monozygotes ne développent pas forcément un diabète dans 100 % des cas. Ces modifications peuvent être transmises sur plusieurs générations mais peuvent aussi être réversibles lors d'interventions sur les règles hygiéno-diététiques par exemple [65].

Il existe aussi des déterminants génétiques de l'IR qui contrôlent le métabolisme énergétique, donc la susceptibilité à développer un excès pondéral dans une situation nutritionnelle donnée [53].

La recherche des mutations en cause est fondée sur les méthodes des gènes candidats et le criblage du génome.

La première méthode consiste à chercher une association entre la transmission de la maladie et des mutations ou des polymorphismes de gènes codant des protéines impliquées dans l'insulinosensibilité et la régulation du métabolisme énergétique tel que le substrat1 du récepteur de l'insuline (IRS-1), glycogène-synthase musculaire, protéine RAS, FABP2, protéine phosphatase 1, récepteur β_3 adrénergique, peroxisome proliferator activated receptor (PPAR γ).

Quant à la deuxième méthode, le criblage du génome ou génome scan, repose sur l'étude de cohortes importantes de familles [66].

Les résultats sont, pour le moment, décevants, avec une seule association trouvée à ce jour (gène de la calpaine 10 dans la population américano-mexicaine). En effet, les régions du génome associées au DT2 varient selon les populations étudiées. Ce qui souligne le caractère hétérogène de la maladie et de sa nature polygénique.

Le DT2 pourrait être lié à l'association de mutations ou de polymorphismes de gènes mineurs, comme le suggèrent les modèles de souris transgéniques.

2.1.4 Prise en charge thérapeutique globale

2.1.4.1 Les mesures hygiéno-diététiques

- Les mesures diététiques sont utiles, voire indispensables, aux différentes étapes du DT2. Le contrôle et la restriction des apports caloriques constituent, dans la majorité des cas, le dénominateur commun des mesures diététiques. Il a été démontré qu'une perte de poids modeste de (4 kg) entraîne une réduction notable de la glycémie à jeun qui passe de 3 à 1,6 g/L [67].
- La pratique régulière d'une activité physique est un facteur d'amélioration de l'IR, permet de maintenir la force musculaire et d'améliorer l'équilibre glycémique. En effet,

une baisse de 0,6% de l'HbA1c, peut être obtenue par trois entraînements hebdomadaires d'une durée d'une heure [68].

2.1.4.2 Traitement antidiabétique oral et antidiabétique injectable non insulinique

Lorsque les modifications du mode de vie ne sont plus suffisantes pour parvenir aux objectifs glycémiques ou quand les chiffres de glycémie sont très élevés avant leur mise en œuvre, le recours au traitement pharmacologique s'avère indispensable.

- Dans la classe des insulinosensibilisateurs, on a la metformine qui demeure le traitement de première intention, de plus peu coûteux. Cette molécule efficace et peut être associée à toutes les autres classes. Ses principaux avantages sont l'absence d'hypoglycémies, de prise de poids, ainsi que ses effets bénéfiques sur la protection cardio-vasculaire du DT2 ainsi que sur la mortalité en prévention secondaire [69, 70]. Quant aux glitazones qui sont des insulino-sensibilisateurs, ils ont été retirés du marché Européen depuis 2011 à cause de l'augmentation du risque de développement des cancers de la vessie et continuent à être utilisées pour certaines molécules à savoir la pioglitazone aux Etats unis et au Canada. Les inhibiteurs des alphaglucosidases ont une structure qui les apparente aux saccharides. L'acarbose est un pseudo tetrasaccharide, tandis que le miglitol a une structure de monosaccharide. Ce sont de puissants inhibiteurs de la saccharase [71].
- Dans la classe des insulinosécrétagogues, on a les sulfamides classiques et les incrétines. Le répaglinide peut être rapproché des sulfamides en tant qu'insulinosécréteur. L'intérêt de cette molécule tient à une plus courte durée d'action, à une plus grande efficacité sur les glycémies post-prandiales et à une utilisation possible en cas d'insuffisance rénale modérée [72]. Les incrétines dont les gliptines inhibant la dipeptidyl peptidase 4(DPP-4) et limitant la dégradation du GLP-1 endogène et les agonistes des récepteurs du GLP1 qui, du fait de la modification de la séquence peptidique du GLP-1, sont protégés de leur dégradation par la DPP4 [50] (Tableau 4).

Tableau 4: Traitements antidiabétiques oraux et injectables non insulinique disponibles en Algérie

Famille	Mécanisme d'action	DCI	Nom commercial	Dosage
Biguanides	Diminution de la production hépatique du glucose	Chlorhydrate de metformine. Embonate de metformine.	Glucophage Stagid	500/850/1 000 mg 700mg
Sulfamides Hypoglycémiantes Et Apparentés	Stimulation de l'insulino sécrétion	Glimépiride Glicazide Glibenglamide Répaglinide	Amarel Diamicron Daonil Novonorm	1/2/3/4 mg 30 LP/60LM 1,25/2,5/5mg 0,5/1/2 mg
Inhibiteur de l'alpha glucosidase	Ralentissement de l'absorption des amidons	Acarbose	Glucor	50/100 mg
Inhibiteur des DPP4 (Gliptines)	Augmentation du taux de GLP-1 actif (glucagon-like peptide 1) en bloquant sa dégradation	Sitagliptine Vidagliptine	Dalvex Galvus	100mg 50mg
Analogues du GLP1	Augmenter la sécrétion d'insuline en particulier lors des repas.	Liraglutide	Victoza	0,6 à 1,8mg

2.1.4.3 Insulinothérapie

Dans le DT2, l'insulinothérapie devient indispensable de manière chronique lorsque la maladie évolue vers l'échec des traitements non insuliniques [73-75] (Tableau 5).

Tableau 5: Les différentes insulines disponibles en Algérie : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Principales préparation	Délai d'action	Durée d'action	Pic d'action
Insulines analogues rapides			
Insulinelispro (humalog) Insulineaspart (novorapid) Insuline glulisine (apidra)	15 minutes	04 heures	15 minutes
Insulines rapides			
Actrapid humaine	20 minutes	06 heures	03 heures
Insulines pré-mélangées			
Mixtard 50	20 minutes	12 à 16 h	03h
Novomix 30	15 min	12 à 16 h	30 minutes
Humalog mix 25, 50	15 min	12 à 16 h	30 minutes
Insulines d'action intermédiaire			
Levemir (detemir)	1h 30	12 à 20h	Aucun
Insulatard (NPH)	1h 30	12 à 16 h	4h
Analogues insuline lente			
Glargine (lantus)	1h 30	18 à 24 h	Aucun

2.2 Cancer du sein

2.2.1 Épidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et représente 16% de l'ensemble des cancers féminins dans les pays à faibles et moyens revenus [76].

Il est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde [77].

Il est de plus en plus fréquent dans les pays en développement dont notre pays où la majorité des cas sont diagnostiqués à des stades avancés.

Selon les données de l'OMS de 2014, l'incidence du cancer du sein en Algérie est de 8177 nouveaux cas/an [78].

Selon les données des registres des cancers du réseau EST et Sud-Est de l'année 2017, le cancer du sein représente **42 %** de l'ensemble des cancers féminins (Tableau 6) puisque 7500 cas de cancer du sein étaient enregistrés cette année avec environ 3500 décès enregistrés chaque année [79].

Tableau 6: Taux d'incidence des principales localisations du réseau Est et Sud Est Algérie, Année 2017, Chez la femme (Premier Atlas du cancer pour 20 wilayas de l'Est du pays) [80]

Localisation	Nombre de cas	Taux brut/100000	Taux standardisé /100000 pop.Réf.mondiale	% des autres cancers
Sein	4604	61,9	73,4	42,4
Colo-rectum	1303	15,9	19	10,7
Thyroïde	836	10,7	12,3	7,7
Col de l'utérus	347	4,2	5,5	3,2
Leucémie	434	2,6	3,0	2,1
Vésicule biliaire	326	2,9	4,1	2,3
LNH	326	2,8	3,4	2,1
Estomac	434	4,1	5,3	2,1

2.2.2 Pathogénie

Il s'agit d'une maladie multifactorielle impliquant à la fois des facteurs génétiques et des facteurs liés à l'environnement.

Les facteurs qui peuvent influencer le risque de cancer du sein sont les suivants :

- **L'âge** : C'est le facteur de risque le plus important. La plupart des cancers du sein surviennent chez des femmes de plus de 50 ans [81].
- **Antécédents familiaux** : Un antécédent familial de cancer du sein chez une parente du 1^{er} degré (mère, sœur, fille) augmente de 2 à 3 fois le risque de le développer. Quand 2 ou plusieurs parentes au 1er degré l'ont, le risque peut être multiplié par 5 ou 6 [82].
- **Mutation des gènes du cancer du sein** : Environ 5 à 10% des femmes qui ont un cancer du sein sont porteuses d'une mutation d'un des 2 gènes connus du cancer du sein *BRCA1* ou *BRCA2*. Si des apparentés de ces femmes portent également ces mutations, leur risque de développer un cancer du sein est de 50 à 85%. Les femmes qui ont une mutation du gène *BRCA1* ont également un risque de développer dans leur vie un cancer de l'ovaire de l'ordre de 20 à 40%; le risque chez la femme porteuse d'une mutation du gène *BRCA2* est plus faiblement augmenté [83].
- **Antécédents personnels** : Les antécédents de cancer du sein in situ ou invasif augmentent le risque. Aussi, le risque de développer un cancer au niveau du sein controlatéral après une mastectomie est de près de 0,5 à 1%/an lors du suivi [84].
- **Antécédents gynécologiques** : Une première grossesse tardive est associée à un risque de 1,41 à 2,08 fois plus élevé, tandis que la ménopause tardive augmente le risque de 2,62 à 5,56 fois. Une ménarche précoce et une nulliparité augmentent le risque de 1,39 et 1,26 fois, respectivement. Le fait de ne pas allaiter augmente également le risque de 1,06 fois [85, 86].
- **Modifications des seins** : Les antécédents de lésion ayant nécessité une biopsie augmentent légèrement le risque. Les lésions bénignes susceptibles d'augmenter légèrement le risque de cancer invasif du sein comprennent le fibroadénome complexe, les hyperplasies modérées ou florides (avec ou sans atypie), l'adénose sclérosante et le papillome. Le risque est environ 4 ou 5 fois supérieur à la moyenne en cas d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique et environ 10 fois plus élevé en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein invasif chez des parents au 1er degré [87]. Une forte densité mammaire en mammographie est associée à un risque accru de cancer du sein de 1,22 à 1,55 fois plus élevé [88].
- **Le carcinome lobulaire in situ** : Augmente le risque de carcinome invasif des deux seins d'environ 25 fois [89].
- **Prise de contraceptifs oraux** : La prise de contraceptifs oraux augmente très légèrement le risque (d'environ 5 cas de plus pour 100 000 femmes). Le risque augmente principalement pendant les années d'utilisation des contraceptifs et baisse au cours des

10 ans suivant l'interruption. Le risque est plus élevé chez la femme qui a commencé à prendre des contraceptifs oraux avant l'âge de 20 ans (bien que le risque absolu reste très faible) [90].

- **Traitement hormonal** : Un traitement hormonal substitutif de la ménopause semble augmenter modestement le risque après seulement 3 ans de traitement [90]. Après 5 ans d'utilisation, l'augmentation du risque est d'environ 7 ou 8 cas pour 10 000 femmes par année d'utilisation (environ 24% d'augmentation du risque relatif), alors que l'arrêt des traitements hormonaux s'accompagne d'une chute rapide de l'incidence des cancers du sein [91, 92]. L'utilisation d'œstrogènes seuls ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein (tel que signalé dans le Women's Health Initiative). Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs) réduisent le risque de cancer du sein de 38% [93, 94].
- **Radiothérapie** : Elle augmente le risque de cancer du sein si celle-ci a été effectuée avant l'âge de 30 ans. La radiothérapie thoracique des lymphomes de Hodgkin multiplie le risque de cancer du sein par 4 au cours des 20 à 30 années qui suivent [95].
- **Poids** : Le surpoids est un facteur de risque reconnu de cancer du sein après la ménopause [96]. Le syndrome métabolique multiplie par 2 le risque de cancer du sein de même que son marqueur clinique, le rapport tour de taille/tour de hanche [97, 98]. Les femmes obèses ménopausées présentent un risque accru, mais il n'y a pas de preuves qu'une modification de régime alimentaire diminue le risque [99]. Chez la femme obèse qui a encore des menstruations plus tardivement qu'à la normale, le risque peut être abaissé [100]. Rappelons que l'obésité gynoïde pré ménopausique n'altère pas l'insulino sensibilité, alors que l'obésité androïde post ménopausique, elle, s'accompagne d'une IR [101].
- **Le mode de vie** : Le tabagisme et l'alcool peuvent contribuer à un risque plus élevé de cancer du sein [102].

2.2.3 Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs nommés facteurs pronostiques déterminent la survie sans rechute et la survie globale du cancer du sein. Ce sont des facteurs essentiels pour prévoir l'évolution de la maladie et par conséquent l'efficacité du traitement instauré.

Ces facteurs pronostiques sont représentés essentiellement par :

- **L'envahissement ganglionnaire** : Plus le nombre de ganglions atteint est élevé, plus le pronostic est mauvais. Du fait de l'envahissement ganglionnaire au moment du

diagnostic, le pronostic sera moins favorable et le risque de récurrence est élevé. Le nombre de ganglions envahis est aussi déterminant : plus il y en a, plus le risque de récurrence augmente. L'envahissement ganglionnaire axillaire reste le critère le plus important [103].

- **La taille de la tumeur** : est le 2^e facteur pronostique important à déterminer lors du diagnostic du cancer du sein. L'association entre taille de tumeur et risque de rechute métastatique pendant 5 à 20 ans a bien été établie par Pan et al. [104] ainsi que l'association entre le statut ganglionnaire et le risque de rechute métastatique selon la taille tumorale.
- **Le grade histo-prognostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)** (Annexe 2) : L'activité mitotique est considérée comme un facteur prédictif de réponse : il existerait une corrélation entre un faible nombre de mitoses et l'hormono-sensibilité de la tumeur. À l'inverse, un nombre élevé de mitoses peut être prédictif d'une bonne chimio-sensibilité. Ainsi, des patientes avec une tumeur de grade III ont un risque relatif de rechute multiplié par 4,4 par rapport aux tumeurs de grade I. Le grade III est un facteur prédictif de chimio-sensibilité et d'hormono-résistance [105].
- **Les récepteurs hormonaux (RH)**: Les récepteurs œstrogènes (RE) et récepteurs progestérone (RP) sont des facteurs pronostiques non puissants. Leur dosage est recommandé pour la valeur prédictive d'une réponse au traitement. La présence de l'un des deux récepteurs améliore durant les 5 à 7 premières années la survie. Cet effet pronostique s'estompe avec le temps avec des rechutes tardives si tumeurs sont RE+. Les tumeurs RH+ sont des tumeurs hormono-sensibles [106].
- **L'âge de la patiente** : Un âge inférieur à 35 ans est corrélé à un plus mauvais pronostic avec une survie diminuée et un taux de rechute plus élevé [107].
- **Les formes histologiques** : Les formes tubuleuses, colloïdes et médullaires ont un meilleur pronostic, mais elles sont assez rares (5 %). Une très grande majorité des cancers du sein est représentée par des carcinomes canaux et, à un degré moindre, par des formes lobulaires [108].
- **Ki67** : Ce score permet de distinguer les tumeurs luminal A et luminal B. Les tumeurs lumbinales A sont des tumeurs à faible grade, ER/PR+ (fortement +), HER2- et faible indice de prolifération ; à l'inverse des tumeurs luminal B (ER+, différent degré d'expression ER/PR, haut grade et haut degré de prolifération) [109] (Annexe 3).
- **L'anti-oncogène P53** : Le taux d'ARNm de P53 est bas dans une grande proportion de tumeurs mammaires [110] (Annexe 4).

- **HER2/neu ou c erb B2** : L'amplification ou la surexpression du gène HER2 (10 à 20% des cancers du sein) est à l'origine d'une activation des récepteurs stimulant la croissance cellulaire et est un facteur de mauvais pronostic chez les patientes N+. Ce facteur est prédictif et rend la tumeur sensible à une thérapie ciblée : (le Trastuzumab) [111] (Annexe 5).
- **TILs (TumorInfiltrating Lymphocytes)** : Ces dernières années, la recherche clinique s'est penchée sur l'immunogénicité tumorale et qui est un facteur important dans la biologie du cancer du sein et la réponse thérapeutique. Le degré d'infiltrat en TIL va devenir un facteur pronostique majeur mais aussi un marqueur prédictif de réponse thérapeutique [112] (Annexe 6).

2.2.4 Prise en charge thérapeutique

En fonction de la classification TNM du cancer du sein, classification de l'union internationale contre le cancer (UICC), du grade de la tumeur et des caractéristiques de la patiente, les traitements seront différents.

Les stades UICC sont classés selon ce tableau utilisé pour la majorité en oncologie [113]:

Tableau 7: Classification par stade UICC

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

Tis : tumeur in situ

Le traitement d'un cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) et l'hormonothérapie.

L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration doivent être discutées dans le cadre d'une concertation multi-disciplinaire RCP [103].

La plupart des femmes atteintes du cancer du sein auront une chirurgie.

Les types de chirurgie dépendront surtout de la taille et emplacement de la tumeur, taille du sein atteint, propagation du cancer aux ganglions lymphatiques et traitements déjà reçus pour le cancer du sein.

La chirurgie du cancer du sein comporte la chirurgie mammaire conservatrice, la mastectomie et les chirurgies des ganglions lymphatiques [114].

L'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire avec étude immuno-histochimique en cas de tumeur infiltrante permettra d'affirmer ou d'infirmer l'expression de récepteurs hormonaux à savoir des récepteurs aux oestrogènes (RE) ou des récepteurs à la progestérone (RP), ainsi que l'expression des récepteurs HER2.

Les tumeurs RH+ sont définies par l'expression nucléaire des RE et/ou RP [115].

Environ 2/3 des patientes diagnostiquées avec cancer du sein avancé expriment les récepteurs hormonaux [116].

De ce fait, Les cancers du sein sont classés en fonction de leur signature moléculaire déterminée par l'absence ou la présence de récepteurs, qui conditionne le choix thérapeutique [117].

On administre presque toujours une radiothérapie après une chirurgie mammaire conservatrice. Dans certains cas, on peut l'administrer après une mastectomie. On y a aussi recours pour traiter un cancer du sein avec des métastases osseuses, pulmonaires et cérébrales.

L'hormonothérapie est l'option privilégiée pour les patientes avec récepteurs hormonaux positifs (même en présence de métastases Viscérales), sauf en cas de crise viscérale ou preuve d'hormono-résistance.

Les femmes post ménopausées reçoivent des médicaments hormonaux différents de ceux qu'on administre aux femmes pré ménopausées [118]. L'hormonothérapie peut être suppressive (castration chirurgicale ou par radiothérapie, irréversible), médicamenteuse (analogues de la LH-RH), compétitive (les anti-oestrogènes ou les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation), additive (les progestatifs), inhibitrice (les anti aromatasés).

Quant à la chimiothérapie, elle peut être donnée en néo-adjuvant avant toute thérapeutique, dont le but principal est l'amélioration de la réponse complète histologique après chirurgie,

traitement de la maladie micro-métastatique, conservation du sein si possible, tester la chimio-sensibilité.

Elle peut être adjuvante, survient en général après une chirurgie première et permet de lutter contre la maladie micro-métastatique et diminuer ainsi le risque de rechute et de mortalité par cancer du sein.

La chimiothérapie peut survenir en situation métastatique dont le but est de stabiliser la maladie, améliorer le confort de la patiente et la qualité de vie. Dans ce cas, la durée du traitement n'est pas clairement déterminée et est poursuivie jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité jugée inacceptable.

On distingue plusieurs molécules :

- Les anthracyclines : représentée par la Doxorubicine (Adriamycine[®]), l'Epirubicine.
- Les taxanes : Docetaxel (Taxotere[®]), Paclitaxel (Taxol[®])
- Les alkylants dont le chef de file est le Cyclophosphamide (Endoxan[®]) / Les sels de platine : Cisplatine, Carboplatine
- Les fluoropyrimidiques : 5 Fluoro-Uracile (5FU[®]), Capecitabine (Xeloda[®])
- Les antimétabolites : Gemcitabine (Gemzar[®]), Methotrexate
- Les Vinca-alcaloïdes/ Vinorelbine (Navelbine[®])

La chimiothérapie est donnée essentiellement selon le principe de polychimiothérapie (association de 2 ou plus de molécules de chimiothérapie) dans des protocoles bien définis.

Pour ce qui est de la thérapie ciblée, elle sera administrée seule ou associée à une chimiothérapie, une hormonothérapie ou les deux [119-126]. Plusieurs thérapies ciblées sont possibles dans le cancer du sein mais seulement quatre sont actuellement utilisées en Algérie, à savoir le Trastuzumab (Herceptine[®]), qui est un anticorps monoclonal humanisé, recombinant, de classe IgG, dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (Her2) ; Lapatinib (Tykerb[®])(inhibiteur de la tyrosine kinase) ; Everolimus (Afinitor[®]) (Inhibiteur de la voie PI3 K ou m-TOR) ; Bevacizumab (Avastin[®]) (Anticorps monoclonal anti-VEGF indiqué si le cancer du sein est triple négatif).

2.3 Association DT2 et cancer du sein

2.3.1 Données épidémiologiques

L'association diabète et cancer a été relevée depuis les années 60 et les méta-analyses avaient confirmé cette tendance.

Il apparait de plus en plus que le DT2 est associé avec plusieurs types de cancer dont celui du sein [3].

En effet, des études précliniques et cliniques révèlent des associations complexes entre le DT2 et le cancer du sein [5, 11, 127].

Le risque relatif du cancer du sein chez les femmes diabétiques variait selon les études de 1,2 à 1,5 (Tableau 8).

Tableau 8: Meta-analyses sur le risque relatif (RR) du cancer au niveau des différents organes chez le patient diabétique [128].

Cancer	Études	RR (95%CI)
Foie (El Serag et al. 2006) [129]	13 études cas-contrôles	2,50 (1,8- 3,5)
	7 études cohortes	2,51 (1,9-3,2)
Pancréas (Huxley et al. 2005) [130]	17 études cas-contrôles	1,94 (1,53- 2,46)
	19 études cohortes	1,73 (,59- 1,88)
Rein (Lindblad et al. 1999, Washio et al. 2007) [131, 132]	1 étude cohorte	1,50 (1,30- 1,70)
	1 étude cohorte	2,22 (1,04- 4,70)
Endomètre (Friberg et al. 2007) [133]	13 études cas-contrôles	2,22 (1,80- 2,74)
	3 études cohortes	1,62 (1,21- 2,16)
Colon – Rectum (Larsson et al. 2005) [134]	6 études cas-contrôles	1,36 (1,23- 1,50)
	9 études cohortes	1,29 (1,16- 1,43)
Vessie (Larsson et al. 2005) [134]	7 études cas-contrôles	1,37 (1,04- 1,80)
	3 études cohortes	1,43 (1,18- 1,74)
Lymphome non Hodgkin's (Mitri et al. 2008) [135]	3 études cohortes	1,41 (1,07- 1,88)
	11 études cas-contrôles	1,12 (0,95- 1,31)
Sein (Larsson et al. 2007) [3]	5 études cas-contrôles	1,18 (1,05- 1,32)
	15 études cohortes	1,20 (1,11- 1,30)
Prostate (Kasper et Giovannucci 2006) [136]	9 études cas-contrôles	0,89 (0,72- 1,11)
	10 études cohortes	0,81 (0,71- 0,92)

Des méta-analyses rapportent un risque accru de cancer du sein de 20 à 28% chez les femmes diabétiques de type 2 [3, 5].

Selon Wolf et al. [137], 16 % des femmes âgées avec un cancer du sein présentent également un DT2, ce qui plaide en faveur d'une certaine intrication des deux pathologies.

En outre, l'association peut varier selon l'origine ethnique; le risque de cancer du sein associé au DT2 est de 10 à 20 % plus élevé chez les femmes blanches [138, 139].

2.3.2 Liens étiopathogéniques entre DT2 et cancer du sein

De multiples mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association DT2 et cancer du sein [1, 15]. Aujourd'hui, les hypothèses physiopathologiques retenues pour expliquer ces liens évoquent d'une part des facteurs liés au mode de vie à savoir une alimentation trop riche en calories, en graisses animales, une sédentarité excessive et une obésité et d'autre part des facteurs métaboliques tout particulièrement hormonaux.

Ces perturbations hormono-métaboliques sont susceptibles d'interférer ou favoriser le développement du cancer du sein.

Le lien entre cancer du sein et DT2 évoque donc en particulier la présence de facteurs de risque communs, mais aussi des liens de causalité probables.

2.3.2.1 Rôle de l'insuline comme facteur de croissance

L'IR avec ses désordres secondaires à savoir l'hyperinsulinisme réactionnel et l'augmentation des Insulin-like-Growth Factors (IGF) qui sont présents soit comme cause soit comme conséquence dans le DT2, ont été à l'origine de l'hypothèse du rôle cancérogène de l'insuline et de l'IGF1 évoqué [140].

En effet, il est bien connu que les récepteurs à l'insuline et à l'IGF1 appartiennent à la famille des récepteurs de type tyrosine kinase.

La transduction du signal insulinique passe par une activation de plusieurs médiateurs intracellulaires avec phosphorylation des protéines Insulin Receptor Substrates (IRS), activation de la phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3-K), translocation vers la membrane cellulaire du transporteur de glucose (GLUT4) et pénétration du glucose du milieu extracellulaire vers l'intérieur de la cellule [141].

À côté de cette voie, l'insuline est capable d'activer des voies parallèles qui conduisent à la croissance et à la prolifération cellulaire ; voie de la Mitogen-Activated-Protein kinase (MAPK) et de la farnesyl transférase [142, 143].

L'IR des diabétiques de type 2 obèses, qui conduit à un hyperinsulinisme endogène réactionnel ou secondaire à une augmentation des doses d'insuline (hyperinsulinisme exogène chez les diabétiques insulinés), peut activer la voie de la MAPK qui garde sa réactivité à l'insuline alors que la voie classique qui sert à l'utilisation du glucose a perdu une partie de sa sensibilité à l'insuline [144]. Dans ces conditions, l'activation anormale de la voie de la MAPK peut conduire à une stimulation excessive de la prolifération cellulaire et à un risque accru de carcinogénèse [142] (Figure 3).

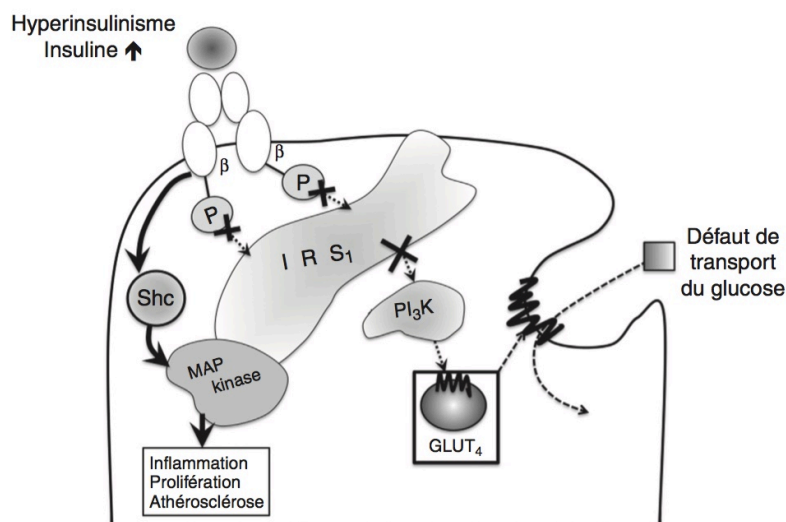


Figure 3: Relation entre l'altération de la transduction du signal insulinique et l'activation de la prolifération cellulaire chez les sujets insulino-résistants [144]

Le sein fait partie des organes concernés par cette prolifération [137, 145].

De plus, compte tenu de la similitude entre les récepteurs de l'insuline et de l'IGF1, l'insuline peut agir directement sur le récepteur de l'IGF1.

Chez un sujet normal, l'affinité de l'insuline est 1000 fois plus faible pour le récepteur de l'IGF1 que pour son propre récepteur. Ceci explique que l'insuline ait à l'état normal un effet négligeable sur la croissance cellulaire par la voie du récepteur de l'IGF1 [146].

En revanche, cet effet peut devenir significatif lorsque la concentration de l'insuline devient élevée, c'est-à-dire chez les sujets insulino-résistants avec hyperinsulinisme endogène ou exogène, confirmé par des études cliniques qui ont même distingué une corrélation entre l'importance de l'IR et de l'hyperinsulinisme avec la taille et le grade de la tumeur [147, 148].

2.3.2.2 Rôle de l'hyperglycémie comme apport énergétique

Les cellules tumorales ont un taux de réplication accru et un besoin énergétique supérieur à celui de cellules normales.

Le glucose représente un substrat énergétique privilégié et l'hyperglycémie du patient DT2 pourrait favoriser la croissance tumorale [149]. Contrairement aux cellules normales bien différenciées, qui utilisent préférentiellement les phosphorylations oxydatives mitochondriales pour générer l'énergie indispensable aux processus cellulaires, la plupart des cellules cancéreuses utilisent plutôt la glycolyse anaérobie, un phénomène connu sous le nom d'«effet Warburg» [150].

Les effets indirects de l'hyperglycémie sur les cellules cancéreuses sont médiés par l'augmentation des taux circulants d'insuline/IGF, par l'augmentation de cytokines, par le stress oxydatif et par l'activation plaquettaire [15].

L'hyperglycémie entraîne une augmentation de l'oxydation du glucose et la génération de radicaux libres qui vont altérer la structure de l'ADN entraînant l'activation de la glyceraldéhyde phosphate déshydrogénase (GAPDH), une enzyme glycolytique qui va détourner le glucose de la voie glycolytique vers des voies biochimiques alternatives à savoir une activation de la pyruvate kinase (PKC), augmentation du flux de l'hexosamine et de polyols, pour aboutir aux produits avancés de la glycation (PAG) responsables des lésions cellulaires favorisant le cancer [151].

L'inflammation médiée par l'interleukine-6 (IL-6) et Tumor necrosis factor α (TNF α) est accompagnée du stress oxydatif induisant l'hypoxie cellulaire.

Des protéines clés, telles que Phosphatase and tensin homolog (PTEN), gène suppresseur de tumeur et qui module les voies de signalisation de l'insuline, sont impliquées dans les voies cellulaires régulées par le stress oxydatif. En effet, l'oxydation de PTEN médiée par le stress oxydatif favorise le cancer du sein [152].

Dans les tissus cancéreux du sein, l'activité des enzymes glycolytiques clés, à savoir l'hexokinase (HK), phosphofructokinase (PFK), aldolase (ALDO) et pyruvate kinase (PK) sont significativement plus élevées par rapport aux tissus normaux ou les tumeurs bénignes [153].

2.3.2.3 Rôle du tissu adipeux

Chez l'obèse, l'augmentation du risque de cancer est liée au tissu graisseux. Les acides gras non estérifiés (AGNE) jouent un rôle essentiel dans l'activation de la protéine kinase C atypique (PKC θ).

De différentes isoenzymes PKC sont impliquées dans le développement, l'agressivité, la résistance et les métastases du cancer du sein [151].

Chez les personnes diabétiques, les AGNE stimulent la PKC θ au niveau du muscle squelettique et du tissu adipeux. La PKC θ , à son tour, phosphoryle le substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS1), inhibant ainsi sa capacité à lier les domaines SH2 de la sous-unité régulatrice p85 de PI3K et altère finalement la transduction du signal de l'insuline et contribue à l'IR cellulaire [16, 17].

De plus, les AGNE se lient au récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR γ) et stimulent le PTEN qui va déphosphoryler le phosphatidylinositol triphosphate (PIP3), altérant

ainsi la transduction du signal d'insuline ce qui conduit à l'hyperinsulinémie et une hyperglycémie, qui à leur tour peuvent déclencher et favoriser le cancer du sein.

Quant au cholestérol, un taux élevé de celui-ci, de même que l'augmentation du taux des lipoprotéines petites et denses (LDL-C), pourraient être un facteur de risque indépendant du cancer du sein [154].

Alors que le taux du HDL-cholestérol, est inversement corrélé à l'insulinémie et au risque de cancer du sein [155].

Dans les cellules cancéreuses à division rapide, le cholestérol est un composant intégral pour la synthèse membranaire et un précurseur de la synthèse des hormones stéroïdiennes [156].

Des taux élevés de cholestérol total dans des modèles murins de cancer du sein sont liés à une augmentation de son incidence. L'hypercholestérolémie a également induit une angiogénèse et une croissance accélérée des tumeurs du sein chez les souris déficientes immunitaires combinées sévères [157].

Par ailleurs, et chez l'obèse, l'augmentation du risque de cancer est liée au tissu adipeux qui est loin d'être inerte. Il s'agit d'une véritable glande paracrine.

En effet, La physiologie très anormale du tissu adipeux viscéral [158] se traduit par une sécrétion élevée de cytokines pro-inflammatoires (TNF α dérivé des adipocytes, IL-6 et interférons) et de certaines adipokines jouant un rôle majeur dans l'apparition de désordres métaboliques et l'augmentation du risque de cancer.

Le rôle des adipokines a été exploré pour tenter d'expliquer la relation entre obésité et cancer du sein. Sachant que la population cellulaire prédominante dans le sein est représentée par les adipocytes, il a été suggéré, grâce à des études in vitro et précliniques, que des taux circulants élevés de leptine, comme ceux rencontrés chez les femmes obèses, peuvent jouer un rôle dans la croissance tumorale [159].

Dans ce contexte, des taux abaissés d'adiponectine pourraient jouer un rôle permissif vis-à-vis des effets de la leptine. Par ailleurs, il a été également montré que les œstrogènes et leurs récepteurs ont un impact sur la réponse de lignées cellulaires de cancer du sein vis-à-vis des effets de la leptine et de l'adiponectine. Ces observations intéressantes méritent que l'on s'intéresse davantage à la relation entre cancer du sein et la balance adiponectine/leptine [160].

les taux plasmatiques de leptine retrouvés élevés chez des femmes ménopausées sont liés à un risque plus élevé de cancer du sein, tandis que les taux de leptine bas chez des femmes pré ménopausées étaient liés à un risque plus élevé de cancer du sein [161, 162].

Ainsi, l'association entre les taux plasmatiques de leptine et le risque du cancer n'est pas bien établi et reste controversé [163].

D'un autre côté, Visfatine, une adipokine hautement produite dans la graisse viscérale des patients obèses, peut induire l'expression des gènes métalloprotéases matricielles 2 et 9 (MMP-2) et (MMP-9) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) impliqués dans l'angiogénèse du cancer du sein et de ses métastases [164]. L'expression de ces gènes est aussi favorisée par la leptine [165].

D'autre part, et afin de s'adapter à la prolifération rapide et de survie, les cellules cancéreuses du sein reprogramment leurs voies métaboliques.

En conséquence, dans les cancers, y compris celui du sein, le métabolisme lipidique serait altéré, caractérisé par l'activation de l'oxydation des acides gras AG (pour la génération d'ATP dans des conditions de déficit énergétique) et l'activation des mécanismes anabolisants lipidiques et les mécanismes de signalisation associés nécessaires à la formation des membranes cellulaires et au stockage d'énergie [166] (Figure 4).

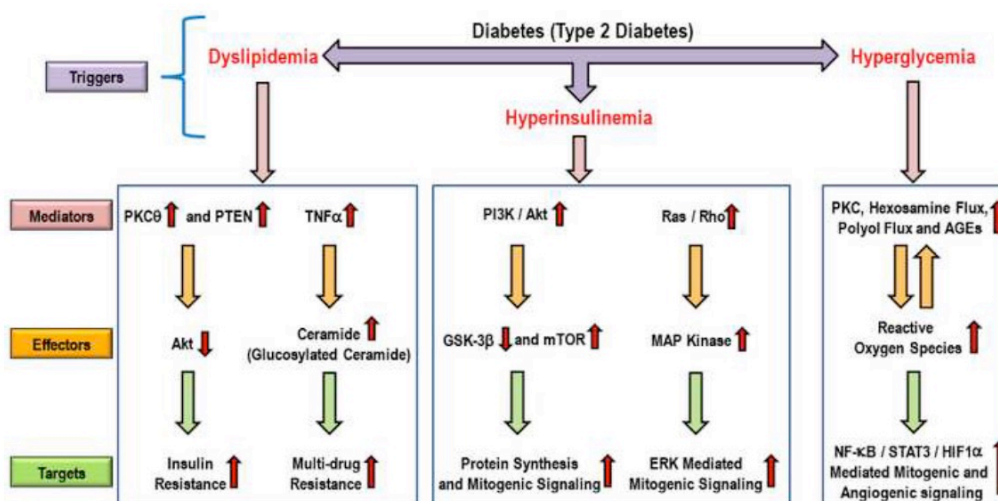


Figure 4: Mécanismes et activation des voies de transduction du signal dans le diabète et risque du cancer du sein [167]

2.3.2.4 Rôle de l'aromatation des androgènes en œstrogènes

Après la ménopause, compte tenu de la perte de fonction ovarienne, la source principale d'œstrogènes résulte de l'aromatation des androgènes produits par la glande corticosurrénale.

Ce processus a lieu dans le tissu adipeux et s'en trouve exagéré en présence d'une obésité [168].

Il en résulte que la femme obèse est confrontée à un état d'hyperœstrogénémie dont on connaît le rôle délétère dans le développement du cancer du sein [169]. Les inhibiteurs de

l'aromatase sont d'ailleurs un traitement hormonal classique du cancer du sein chez les femmes ménopausées.

De plus, l'IR et l'hyper insulinémie chez les femmes ménopausées réduisent les niveaux des globulines de liaison aux hormones sexuelles (SHBG) augmentant ainsi le taux des œstrogènes d'où le risque de cancer du sein [12, 137].

Plusieurs études indiquent clairement que l'œstrogène est une hormone clé qui module la biogénèse des microARN (miARN) au niveau de plusieurs étapes [170, 171].

Les miARN sont exprimés de manière aberrante dans le tissu adipeux prélevé chez des sujets obèses. Des découvertes récentes ont mis en évidence l'action de ces miARN pathologiques sur des changements dans les voies métaboliques dans diverses maladies liées à l'obésité dont le cancer du sein.

En 2005, le cancer du sein a été la première tumeur solide à être reconnue pour l'expression des miARN[172].

De plus, une dysfonction considérable est installée entre les voies de signalisation des œstrogènes et de l'IGF, ce qui peut aggraver la progression du cancer du sein [173].

Si le mécanisme hormonal est important, il n'est sans doute pas le seul puisqu'il a été montré que l'obésité pouvait aussi favoriser la croissance d'un cancer du sein avant la ménopause, c'est-à-dire à une période de la vie où l'aromatase des androgènes en œstrogènes joue un rôle plus mineur dans l'imprégnation oestrogénique de la femme [160] (Figure 5).

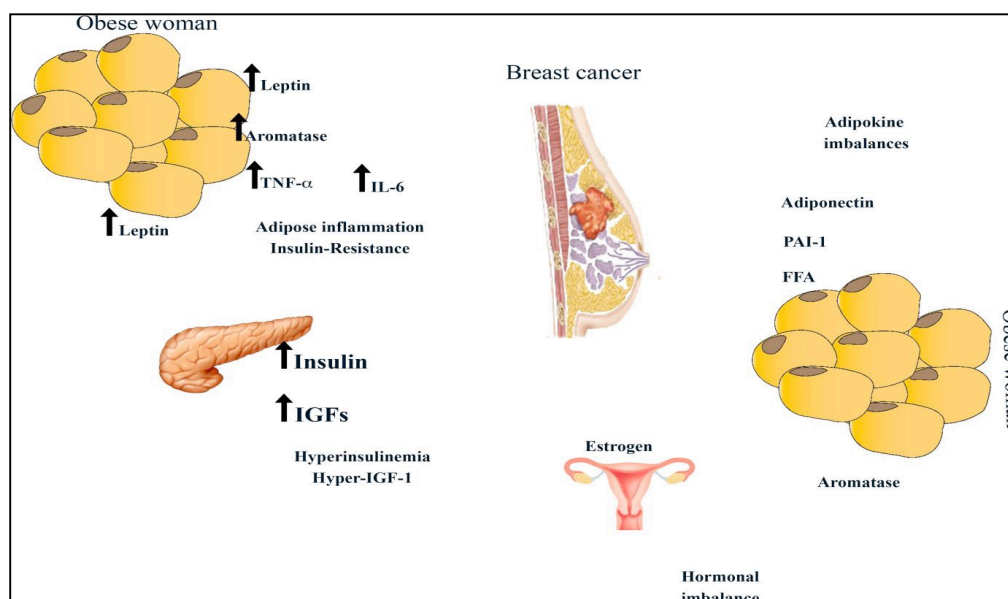


Figure 5: Lien entre obésité et cancer du sein [174]

2.3.3 Impact des facteurs étiopathogéniques sur le pronostic du cancer du sein et sa mortalité

2.3.3.1 La présence d'un diabète sucré type 2

Il existe un effet néfaste du diabète sur le pronostic de certains cancers.

Pour le cancer du sein, le taux de mortalité à 5 ans est augmenté chez les patientes avec cancer et DT2 comparativement aux femmes avec cancer mais non diabétiques [175] (Tableau 9).

Tableau 9: Mortalité due au cancer chez les patients diabétiques de type 2 [175]

Mortalité par cancer chez le patient diabétique de type 2		
Type de cancer	HR	(95% CI)
Foie	2,2	(1,6- 2,9)
Pancréas	1,2	(1,0- 1,3)
Colon-rectum	1,4	(1,1-1,7)
Endomètre	1,4	(1,0- 1,8)
Sein	1,4	(1,2-1,6)
Vessie	1,4	(1,0- 2,0)
Prostate	1,6	(1,1-1,2)
Tous les cancers	1,4	(1,0- 1,8)

En effet, le DT2 voire même une intolérance au glucose aggrave le pronostic du cancer du sein avec un risque de métastases à distance plus de deux fois supérieur à celui des patientes non diabétiques[8]et accroît sa mortalité de moitié dans une étude de suivi de 10 ans[176, 177].

Plusieurs hypothèses ont été évoquées : Modification de l'agressivité du cancer par le diabète, ou bien un simple effet général du diabète sur la mortalité.

2.3.3.2 L'âge

Rappelons que L'âge inférieur à 35 ans est corrélé à un plus mauvais pronostic [107]. En effet, des rechutes locales sont distinguées en particulier chez les patientes pour lesquelles un traitement conservateur a été réalisé.

2.3.3.3 L'hyperglycémie

Jusqu'à ce jour, peu d'études ont étudié la relation entre le taux d'HbA1C et le pronostic du cancer du sein.

Dans l'étude Women's Healthy Eating and Living, le risque de mortalité toutes causes confondues était deux fois plus élevé quand l'HbA1C était $\geq 7,0\%$ [178, 179].

Les auteurs de l'étude DECODE avaient clairement démontré que le diabète et même le pré diabète sont associés à un risque accru de décès par cancer. Cette étude avait recueilli des données sur une population de 44 655 sujets âgés de 25 à 90 ans à partir de 17 cohortes européennes suivies sur une durée de 5,9 à 36,8 ans [180] (Figure 6).

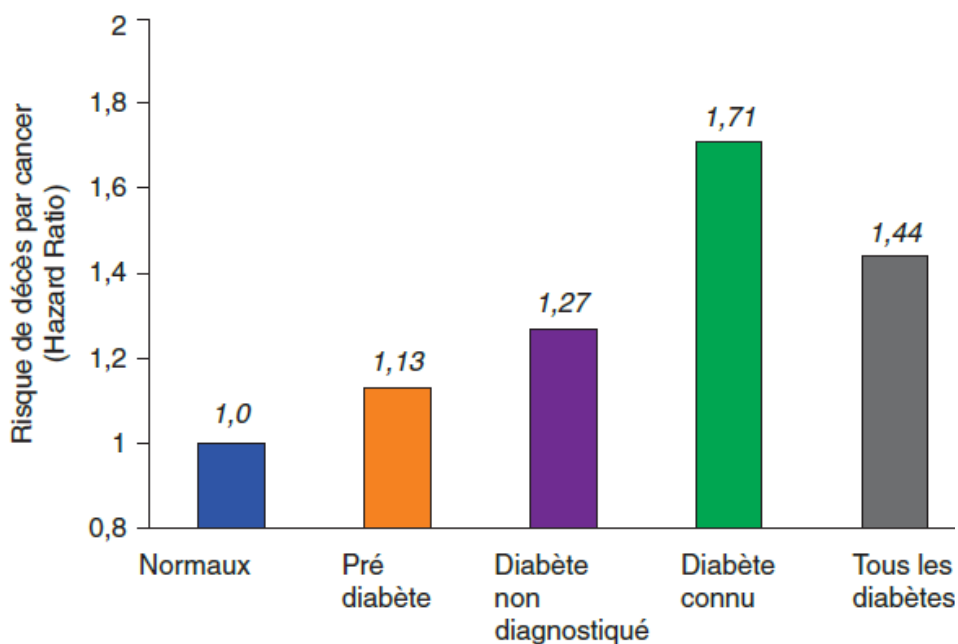


Figure 6: Risque de décès par cancer augmenté dans le diabète et pré diabète [180]

De récentes études suggèrent que l'hyperglycémie peut influencer le pronostic des cancers y compris celui du sein en affectant les voies des cellules cancéreuses, à savoir la prolifération des cellules cancéreuses, l'inhibition de l'apoptose et les métastases [181, 182].

La surexpression de l'hexokinase (HK) dans le cancer du sein est également associée à la suppression de l'apoptose [183].

Des niveaux d'expression plus élevés de la lactate déshydrogénase A (LDH-A) ont été observés dans les tissus du cancer du sein signant le caractère invasif et sont donc considérés comme un marqueur de progression tumorale.

En effet, L'activité de la pyruvate déshydrogénase (PDH) limite la conversion du pyruvate en acétyl-CoA, déplace par conséquent le flux métabolique pour générer du lactate [153, 184].

Une hyperglycémie chronique provoque des altérations épigénétiques des cellules cancéreuses liées au facteur de transcription, un régulateur essentiel de l'identité cellulaire et de la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT). Celui-ci altère la fructose1,6-bisphosphatase (une enzyme

gluconéogénique) qui à son tour augmente les taux de glycolyse et de pentose et donc l'activité des cellules cancéreuses [182, 185, 186].

Bien que mal comprise, une exposition élevée et soutenue au glucose induit une mémoire glycémique dans les cellules cancéreuses, où les voies oncogènes clés restent activées en permanence même après un retour aux conditions normoglycémiques / euglycémiques [187].

L'hyperglycémie provoque une régulation épigénétique à la hausse de la neuréguline-1 (NRG1); un ligand pour le EGFR, qui code pour un ligand du récepteur HER3 et supporte la progression tumorale par l'activation des voies de signalisation d'une boucle autocrine NRG1-HER3 et HER [188].

Des études suggèrent que la correction de l'hyperglycémie et du métabolisme aberrant du glucose associé inhibe efficacement la survie et la prolifération des cellules et induit l'apoptose des cellules cancéreuses.

En effet, l'inhibition de l'absorption du glucose en ciblant l'expression de GLUT et le blocage des canaux de transport du glucose à l'aide de ces GLUT privent les cellules cancéreuses de glucose et limitent la glycolyse.

D'un autre côté, l'inhibition des enzymes glycolytiques clés telles que HK en utilisant des agents tels que le 2-désoxyglucose, 3-bromopyruvate va altérer la glycolyse des cellules cancéreuses [189].

De même, Un blocage de la phosphofructokinase2 /fructose-2,6-bisphosphatase 3 (PFKFB3) provoque une inhibition partielle et transitoire de la glycolyse réduisant ainsi l'angiogenèse tumorale [190].

Par ailleurs, L'inhibition médiée par le dichloroacétate (DCA) de la PDK et l'activation ultérieure de PDH favorise la conversion enzymatique du pyruvate en acétyl-CoA et favorise la respiration mitochondriale et le métabolisme oxydatif, provoquant apparemment la mort des cellules cancéreuses in vitro et in vivo [191].

De ce fait, un contrôle glycémique plus intensif peut améliorer le pronostic du cancer du sein des patientes diabétiques de type2.

Une étude rétrospective réalisée sur six ans l'a confirmé ; en effet, un contrôle efficace de l'HbA1C, avec des valeurs moyennes maintenues en dessous de 7%, peut être associée à un meilleur pronostic [192].

2.3.3.4 Les récepteurs hormonaux

Le statut du récepteur a une implication majeure sur le pronostic du cancer du sein.

La présence ou la surexpression d'un ou plusieurs récepteurs hormonaux à savoir les RE, RP et HER2 rend le cancer du sein sensible aux traitements [193].

En effet, deux études princeps à savoir l'étude du NSABP[194] et celle de McGuire [195] ont trouvé une différence de survie d'environ 10 % en faveur des cas où les récepteurs aux estrogènes sont positifs (RE+).

Là encore, c'est un facteur de choix thérapeutique important, retrouvé dans la méta-analyse d'Oxford [196]. Dans cette dernière, les patientes ayant des récepteurs négatifs ont une plus grande chimio sensibilité, et il existe une diminution de la mortalité plus importante après chimiothérapie adjuvante en cas de RH-.

L'état des récepteurs hormonaux est donc à la fois un facteur pronostique et un élément prédictif de la réponse au traitement.

Une cohorte prospective, la Black Women's Health Study, conclue que les afro-américaines diabétiques de type 2 ont un risque de 40% plus élevé que les femmes blanches d'avoir un cancer du sein RE négatifs [197].

2.3.3.5 L'aromatisation des androgènes en œstrogènes

Le dérèglement des miARN a été associé à la progression du cancer du sein ainsi que sa transformation EMT [198].

Un fait intéressant, Zhao et al en 2016, ont identifié une méthode de quantification directe pour mesurer les MiARN plasmatiques comme bio marqueurs potentiels pour la détection du cancer du sein métastatique [199].

D'un autre côté, L'œstrogène en excès se lie au RE intracellulaire, se déplaçant ensuite vers le noyau et module l'expression des gènes liés à la prolifération cellulaire et inhibition de l'apoptose [15, 169].

2.3.3.6 L'hyperinsulinisme

En termes de mortalité, plusieurs études ont mis en évidence que le jour du diagnostic, le taux d'insuline, l'indice d'insulino-résistance HOMA (HOMeostasis Model Assessment) ou du peptide C d'une femme atteinte d'un cancer du sein sont fortement prédictifs du risque de mortalité globale et du fait de la maladie [200, 201].

Aussi, un travail préliminaire montre que, si l'on mesure les récepteurs de l'insuline dans les tumeurs, les tumeurs les plus riches en récepteurs sont de plus mauvais pronostic [202].

2.3.3.7 Obésité et dyslipidémie

Le rapport tour de taille/tour de hanche est prédictif de la mortalité par cancer du sein lors de la découverte du cancer. En effet, l'étude interventionnelle de Pasanisi en Italie qui a concerné des femmes porteuses d'un cancer du sein sur un an, a eu comme résultat un rapport de risque de 6,7 de mauvais pronostic pour les femmes avec syndrome métabolique [203].

Chez les sujets normaux, les cellules utilisent les acides gras (AG) principalement issus de l'alimentation. En effet, la synthèse de nouveaux AG est limitée aux tissus tels que le foie, le tissu adipeux et les glandes mammaires [166].

Par contre dans les cancers, la synthèse de nouveaux AG est activée en permanence [204].

Il en découle une surexpression des enzymes clés impliquées dans leur synthèse à savoir AG synthétase (FASN) et l'acétyl-Co-A Carboxylase 1 (ACC1) ce qui va favoriser la progression rapide de la tumeur [205]. Les cellules cancéreuses utilisent aussi les AG issus de l'augmentation de l'absorption des lipides alimentaires et ceux libérés par les adipocytes grâce à la surexpression dans les cellules tumorales au niveau du sein de la lipoprotéine lipase (LPL) et du récepteur des lipoprotéines de très basse densité (VLDLR) [204].

Ainsi, la mobilisation des AG à partir des adipocytes du sein et leur augmentation au cours du DT2, favorisent la prolifération tumorale [206].

D'autre part, dans les cancers du sein RE positifs, le métabolite du cholestérol, 27 hydroxycholestérol (27-HC) agit comme un agoniste du RE en activant les mécanismes de signalisation associés [207]. De ce fait, dans les cellules stromales de la tumeur mammaire, l'enzyme cytochrome P450 oxydase stérol 27-l'hydroxylase A1 (CYP27A1); fortement exprimée dans le foie et les macrophages ; catalyse la conversion du cholestérol en 27-HC qui va se lier au RE dans les cellules du cancer du sein RE positives et stimule ainsi la prolifération cellulaire [208, 209], par l'activation de la voie de signalisation Akt / mTOR (50, 75) ou Akt / GSK3 β / β -caténine [210].

Une surexpression de la CYP27A1 dans les cancers du sein biopsiés est liée à des grades tumoraux plus élevés [211]. De même que la diminution de l'expression de l'enzyme catabolique du 27-HC, le cytochrome P450 oxydase 25-de l'hydroxycholestérol 7-alpha-hydroxylase B1 (CYP7B1) a été signalé dans des tumeurs du sein.

Par conséquent, une concentration accrue de 27-HC dans le microenvironnement tumoral, entraîne la prolifération cellulaire et l'agressivité des tumeurs du sein.

De plus, le 27-HC est impliqué dans les métastases du cancer du sein par l'activation du récepteur nucléaire au niveau du foie à savoir le récepteur des oxystérols ou liver X receptor (LXR) [211, 212].

D'un autre côté, rappelons-le, l'obésité est caractérisée par une production accrue de leptine contrastant avec une diminution de la production d'adiponectine qui a des propriétés inhibitrices de la croissance tumorale, pro-apoptotiques et anti angiogéniques [161, 213].

En effet, l'adiponectine active l'AMPK, inhibant ainsi la mTOR, une protéine régulant la prolifération cellulaire et soutient ainsi l'inactivation des molécules qui favorisent la tumorigénèse. De plus, elle augmente la sensibilité à l'insuline grâce à l'activation de l'AMPK et à la réduction de l'inflammation [16, 214].

Par ailleurs, la résistine, plus élevée chez les femmes ayant un cancer du sein, est associée à la gravité du cancer et est en partie responsable de l'élévation de l'insulinémie dans l'IR, elle-même dépendante de la masse adipeuse.

La leptine, est en particulier élevée chez les femmes ayant un cancer du sein métastatique.

L'interleukine 1 a un taux corrélé à la progression du cancer du sein. La leptine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) sécrétés en excès par le tissu adipeux viscéral stimulent des enzymes des tissus de soutien (matrice extracellulaire), en particulier les métalloprotéinases, impliquées dans l'invasion cancéreuse et les processus métastatiques [158].

Enfin, l'adiponectine qui est abaissée en cas de syndrome métabolique, de DT2 et d'obésité androïde, son taux est inversement associé à l'envahissement ganglionnaire. Un taux bas d'adiponectine est associé à une surmortalité par cancer du sein. Cette adipokine augmente l'apoptose des cellules cancéreuses mammaires et diminue la néo-vascularisation [200, 215, 216].

L'hyperlipidémie, l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie contribuent donc non seulement à une incidence plus élevée du cancer du sein mais aussi elles soutiennent la progression de ce dernier. De ce fait, un traitement visant le métabolisme lipidique perturbé est prometteur pour freiner la croissance tumorale.

En effet, la prolifération, la croissance et la migration des cellules cancéreuses seront inhibées en bloquant l'absorption des lipides par les cellules cancéreuses, ainsi que la synthèse des lipides, en inhibant la lipolyse intracellulaire et limitant l'utilisation des lipides [166, 211, 217].

L'obésité qui entraîne une modification des profils d'expression de diverses adipokines et cytokines, dont la leptine et l'adiponectine, participe ainsi au développement du cancer du sein.

Ainsi, la signature des miRNA étant régulée de manière aberrante dans le cancer du sein associé à l'obésité, jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la progression tumorale et dans le contrôle de l'EMT.

Par conséquent, les miARN ont été proposés comme biomarqueurs émergents dans le diagnostic, le pronostic et la thérapie du cancer du sein (Figure 7).

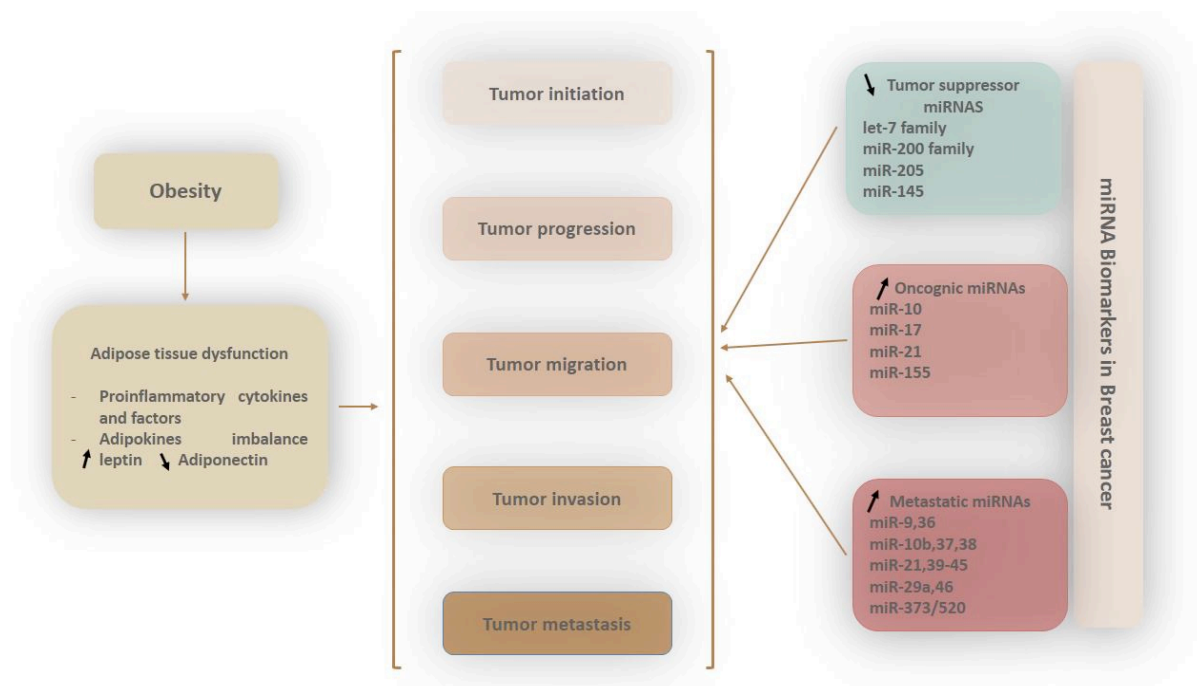


Figure 7: L'interaction entre l'obésité et les micro ARN dans le cancer du sein [218]

2.3.4 Impact du traitement anti diabétique sur le cancer du sein

L'impact du traitement anti diabétique sur le cancer notamment celui du sein est une histoire à rebondissements alimentée en permanence par de nouvelles publications.

La suspicion soulevée par certaines publications est immédiatement levée par d'autres, aboutissant à un cycle ininterrompu d'affirmation-infirmité.

2.3.4.1 Metformine et cancer du sein

Plusieurs études ont établi une action directe de la metformine sur les cellules cancéreuses [219].

En effet, la metformine exerce une action antiproliférative sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses dont celles du sein.

De façon intéressante, la metformine semble cibler spécifiquement les cellules cancéreuses puisque les cellules épithéliales normales du sein sont résistantes à la metformine [10, 220].

Des études montrent que la metformine induit l'apoptose dans certaines lignées cancéreuses alors que pour d'autres, elle induit l'autophagie [221]. Mais, en général, elle induit un arrêt du cycle cellulaire en protégeant les cellules normales en présence de quantités physiologiques de glucose et provoque l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses du sein [222].

En plus de ses effets sur le cycle, la metformine entraîne une diminution du récepteur de l'EGF et de sa forme oncogénique, Her2, dans le sein [223].

Un argument qui légitime les essais cliniques en cours pour le cancer du sein chez lequel on observe fréquemment une surexpression de Her2 [224].

Par ailleurs, il a été démontré que la metformine inhibe le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les cellules cancéreuses, ce qui entraîne une diminution de la concentration intracellulaire en ATP et s'accompagne d'une augmentation de la glycolyse et de la production de lactates [225-227].

Au niveau moléculaire, la metformine active l'AMPK activated kinase (AMPK), une kinase dont l'activité est régulée par le suppresseur de tumeur Liver Kinase B1 (LKB1).

Une des conséquences de l'activation de l'AMPK est l'inhibition de la voie (mTOR) qui contrôle la synthèse protéique et la prolifération cellulaire.

Ces observations ont attiré l'attention de nombreux laboratoires qui ont cherché à déterminer si la metformine, via son action sur la voie (mTOR), pouvait affecter la croissance des cellules tumorales et donc diminuer l'incidence de certains cancers.

En plus de ces effets, la metformine interfère avec le métabolisme lipidique en inhibant l'expression de la fatty acid synthase (FAS), enzyme clé de la lipogénèse et favorise l'oxydation des acides gras dans les cellules cancéreuses [228].

La metformine pourrait également ralentir la formation de métastases car elle interfère avec la migration cellulaire et le potentiel invasif des cellules cancéreuses comme suggéré dans deux rapports récents [229, 230].

Des études ont montré que le traitement du DT2 par metformine s'accompagnait d'une diminution de la mortalité par cancer du sein [231]. Une réduction de 45% du risque de mortalité toutes causes confondues, ce qui suggère que la metformine peut améliorer la survie des patientes diabétiques atteintes d'un cancer du sein [232].

Les effets anticancéreux de la metformine peuvent également être secondaires à son action anti-hyperglycémique et amélioration de la sensibilité à l'insuline [233].

L'intérêt de déterminer le mécanisme cellulaire par lequel la metformine exerce son effet anticancéreux a donné lieu à de nombreuses études in vitro utilisant des lignées cellulaires cancéreuses.

Des expériences ont démontré que la metformine induit l'apoptose et inhibe la croissance des cellules cancéreuses, mais souvent uniquement à des concentrations très élevées (> 5 mM) [234].

La voie caspase-indépendante implique l'activation de poly ADP ribose polymérase (PARP) et corrèle avec la translocation nucléaire de l'Apoptosis-inducing factor (AIF) dans les cellules du cancer du sein [235].

Elle module aussi l'expression du suppresseur de tumeur p53 dans différentes cellules tumorales comprenant celles du carcinome du sein, et inhibe ainsi directement la croissance des cellules tumorales [236, 237].

A noter par ailleurs que l'incidence du cancer du sein invasif était plus faible chez des patientes diabétiques de type 2 sous metformine par rapport à celles sous d'autres médicaments antidiabétiques oraux [238].

De plus, les patientes diabétiques de type 2 atteintes d'un cancer du sein ayant reçu une chimiothérapie et de la metformine, étaient plus susceptibles d'avoir une réponse complète (aucun cancer résiduel dans le sein ou dans les ganglions lymphatiques affectés) [239].

De ce fait, les essais cliniques sont en cours pour déterminer si la metformine apporte des bénéfices aux patientes non diabétiques atteintes d'un cancer du sein [240, 241] (Figure 8).

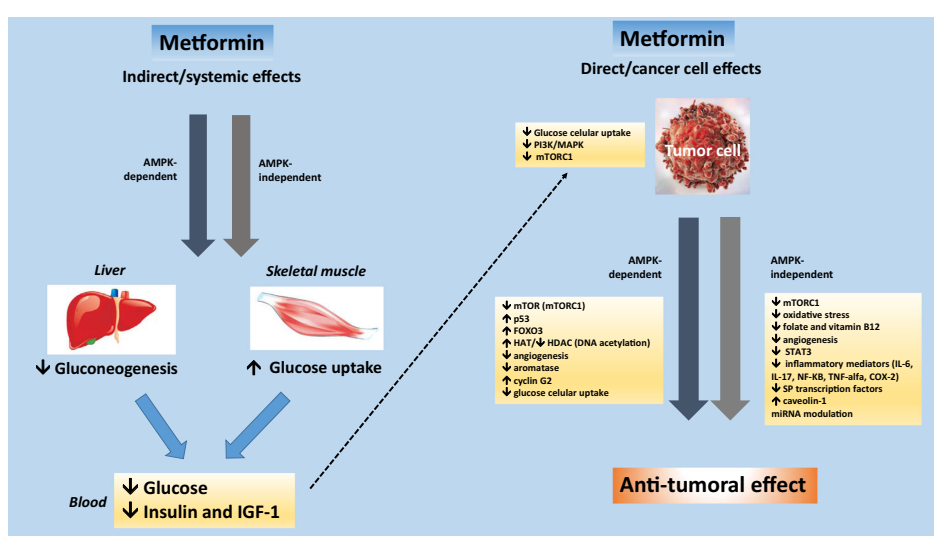


Figure 8: Action anti tumorale de la Metformine [242]

2.3.4.2 Les insulino- sécrétagogues et cancer du sein

Les relations entre insulino-sécrétagogues et cancer ont été mises en évidence par des études.

La première a été publiée par Bowker en 2006 en prenant comme groupe de référence les diabétiques traités uniquement par metformine (risque = 1). Par rapport à ce groupe, les patients sous insulino- sécrétagogues tels que les sulfamides et les glinides ont un risque de développer un cancer à 1,3 [231].

Quelques années après, en 2009, Currie rapporte que le risque de tumeurs cancéreuses est de 1,23 chez les patients traités par sécrétagogues lorsqu'ils sont comparés à des sujets n'ayant jamais reçu de médication antidiabétique (risque= 0,9) [243].

Aussi, une incidence supérieure de cancer du sein invasif par rapport à celles qui sont sous metformine a été notée [238].

Ceci pourrait être expliqué par le fait que les insulino-sécrétagogues augmentent l'hyper-insulinisme endogène du diabétique de type 2 [243].

2.3.4.3 Incrétines et cancer du sein

Nous rappelons que ce sont de nouvelles classes thérapeutiques.

En dehors de l'étude LEADER qui a montré une augmentation de l'incidence de certains cancers (pancréas, en particulier) au-delà de la première année de prescription de liraglutide, il n'existe aucune autre étude.

L'auteur principal de cette étude, M. Nauck, déclare qu'aucune conclusion ne peut être tirée de l'analyse des données car cette étude n'a pas été initialement calibrée pour étudier l'incidence des cancers avec, en particulier, une durée trop courte d'exposition au liraglutide (3,8 années pour la médiane du suivi) [244].

Des études prospectives randomisées sur une longue durée, seront seules capables de préciser le risque carcinogène.

2.3.4.4 Insuline et cancer du sein

Des niveaux élevés d'insuline circulante induisent l'angiogénèse et propage la croissance tumorale par le biais des mécanismes de signalisation mitogéniques activés [245, 246].

En effet, de nombreuses études ont été réalisées pour tester les effets mitogéniques et métaboliques des différentes préparations commerciales d'insuline.

Dans l'étude publiée en 2000 par Kurtzhals, il apparaît que les analogues rapides ont globalement le même effet métabolique et mitogénique que l'insuline humaine normale.

Chapitre 2 : Etat actuel des connaissances sur le diabète type 2 et cancer du sein

Pour la glargine, l'effet mitogène est en apparence 7 à 8 fois plus élevé que celui de l'insuline humaine [21]. Elle provoque une stimulation dose-dépendante de la prolifération cellulaire dans les cellules du cancer du sein [247].

A titre d'exemple, Hemkens et al. avaient rapporté que le risque de cancer et la mortalité totale n'augmentaient avec la glargine que lorsque les doses journalières étaient supérieures à 30 unités/jour [248].

L'exposition globale à l'insuline est fonction de 2 variables à savoir les doses d'insuline utilisées et la durée du traitement.

De nos jours, les doses ne cessent d'augmenter car les diabétiques de type 2 insulinés sont très souvent en surcharge pondérale et insulino-résistants.

La durée des traitements insuliniques est, et sera, de plus en plus longue dans la mesure où les traitements insuliniques sont mis en route de plus en plus tôt et où l'espérance de vie des diabétiques est de plus en plus longue.

L'effet cancérigène, s'il existe, est lié au degré d'exposition aux traitements par insuline, c'est-à-dire à leur durée et à leur intensité [249].

La publication de l'étude ORIGIN dans le New England Journal of Medicine en juin 2012 [250] a permis de conclure que la glargine n'est pas une cause de cancer.

D'une manière encore plus générale, l'énorme mérite de cette étude aura été de démontrer que des traitements insuliniques sur des périodes relativement longues (6,2 ans en moyenne) n'augmentent pas le risque de cancer, tout au moins lorsque les doses restent modérées.

Cependant, l'étude épidémiologique de Currie et al. relança une polémique qui semblait être close avec la publication des résultats de l'étude ORIGIN.

Cette étude réalisée chez 84 622 diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques oraux ou insuline, a montré que le traitement par insuline en monothérapie était associé à un risque accru de cancer. En prenant comme groupe de référence les patients diabétiques de type 2 traités uniquement par metformine, le risque relatif (mesure par le Hazard Ratio) dans le groupe traité par une monothérapie insulinique est de 1,434 [IC à 95 % = 1,234-1,674], $p < 0,0001$.

Cependant, les doses d'insuline et la durée du traitement ne sont pas connues car il s'agissait de données assez grossières recueillies à partir des registres de l'United Kingdom General Practice Research Database [251].

Chapitre 2 : Etat actuel des connaissances sur le diabète type 2 et cancer du sein

En 2016, suite à une analyse de toutes les études observationnelles ayant examiné le risque de cancer au cours de l'utilisation des analogues lents de l'insuline, Wu et al. ont exprimé des réserves méthodologiques sur l'ensemble de ces études et ont souligné l'impossibilité de tirer des conclusions définitives [\[252\]](#).

PATIENTS ET METHODES

3 PATIENTS ET METHODES

3.1 Population étudiée

Il s'agit d'une enquête épidémiologique descriptive prospective multicentrique portant sur l'ensemble des femmes diabétiques type 2 quel que soit le traitement anti diabétique reçu, avec ou sans complications du diabète, porteuses d'une tumeur maligne au niveau du sein ; prouvée histologiquement avec ou sans métastases.

Ces femmes sont recrutées à partir des registres des différents services prenant en charge ces patientes avec cancer du sein au niveau des structures hospitalo-universitaires de la wilaya de Constantine à savoir le centre hospitalo-universitaire Docteur BENBADIS, l'hôpital militaire régional universitaire, l'établissement hospitalier DIDOUCHE Mourad.

Nos patientes ont été triées à l'occasion d'une consultation, d'un contrôle pour leur cancer du sein, ou lors d'une hospitalisation et ceci à partir du questionnaire de l'étude et des bilans anatomo-pathologique, biologiques et radiologiques ramenés.

Pour celles qui sont décédées, transférées ou perdues de vue au cours de notre étude, les informations ont été recueillies sur leurs dossiers.

Le protocole de notre étude a été approuvé par le comité scientifique de la faculté de médecine de Constantine.

L'étude est effectuée sur une période de deux ans allant du 1^{er} janvier 2019 jusqu'au 31 décembre 2020.

3.1.1 Critères d'inclusion

Sont incluses dans l'étude les femmes répondant aux critères suivants :

- Femmes de plus de 18 ans.
- Diabète sucré type 2, quelle que soit la durée du diabète.
- Cancer du sein nouvellement diagnostiqué et confirmé par une étude anatomo-pathologique.
- Tous les stades du cancer.
- Consentement éclairé signé par les patientes.

3.1.2 Critères de non inclusion

- Refus de la patiente.
- Homme avec cancer du sein.
- Autres cancers associés.
- Pas de preuve anatomo-pathologique de cancer.

3.2 Méthodes

3.2.1 Questionnaire

Après validation des critères d'inclusion, un questionnaire est utilisé pour le recueil des données.

Il a réuni tous les renseignements concernant l'état civil, les antécédents personnels et familiaux de la patiente, le niveau d'études et socio-économique, l'histoire du diabète, son traitement antérieur et actuel, ses complications ainsi que l'histoire du cancer du sein et de son traitement.

Il a aussi réuni les résultats de l'examen clinique et du bilan biologique.

Par ailleurs, le questionnaire est rempli en deux temps : tout d'abord, les données d'anamnèse, examen clinique et données biologiques notamment l'Hb1c à l'inclusion mais peuvent être rétrospectives et secondairement les traitements reçus pour le cancer. (Annexe7).

3.2.2 Examen clinique

- **Le poids** : Le poids était pris à l'aide d'un pèse personne et les résultats sont portés sur le formulaire de recueil des données en kilogrammes (kg) sans décimale.
- **La taille** : Elle était prise grâce à une toise (stadiomètre) se fixant au mur et les résultats étaient notés en mètre (m) avec deux décimales.
- **Le BMI (Body Mass Index) ou IMC (Indice de Masse Corporelle)** : Le BMI tient compte de deux données combinées ; le poids et la taille, et se définit par le rapport du poids (en kg) sur la taille au carré (en m) et calculé selon la formule :

$$BMI = \frac{Poids(kg)}{(Taille(m))^2}$$

Ainsi, l'OMS définit l'excédent pondéral et l'obésité par un BMI entre 25 et 29,99 Kg/m² et ≥ 30 Kg/m² respectivement (Tableau 10).

Tableau 10: Classification des BMI selon l'OMS

Classification selon l'OMS	Valeur du BMI (en kg/m ²)
Insuffisance pondérale	< 18.5
Insuffisance pondérale sévère	< 16.5
Insuffisance pondérale modérée	16.00 – 16.99
Insuffisance pondérale légère	17.00 – 18.49
Corpulence normale	18.50 – 24.99
Surpoids	≥ 25.00
Pré-obésité	25.00 – 29.99
Obésité	≥ 30.00
Obésité de classe I	30.00 – 34.99
Obésité de classe II	35.00 – 39.99
Obésité de classe III	≥ 40.00

- **Tour de taille :** Le tour de taille est mesuré à l'aide d'un mètre-ruban souple et noté en centimètre (cm) à mi-distance entre la dernière côte et l'os du bassin, à la fin d'une expiration normale. Rappelons que cet élément anthropométrique représente le meilleur marqueur clinique de l'IR [253, 254]. La valeur du TT à 88 cm chez la femme étant le seuil à partir duquel le risque de développement de complications cardio métaboliques commence [255, 256].
- **La pression artérielle :** La mesure de celle-ci a été réalisée après 15 minutes de repos en position demi-assise. Les résultats sont portés en millimètre (mm) de mercure (Hg). L'HTA (hypertension artérielle) est définie comme une élévation persistante de la PA mesurée au cabinet médical, PAS (systolique) ≥ 140 et/ou PAD (diastolique) ≥ 90 mmHg selon les recommandations de la société européenne de l'hypertension artérielle (ESH/ESC 2018), ce qui équivaut à une PA en moyenne à la MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle) pendant 24 heures ≥ 130/80 mmHg ou à l'automesure ≥ 135/85 mmHg [257].

3.2.3 Explorations para cliniques

Un bilan récent, datant de moins de trois mois est demandé, comportant :

- **Hba1c** : Les techniques de mesure sont la Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) ; méthodes immuno-turbi-dimétriques électrophorèse capillaire, chromatographie d'affinité. Elle est le reflet de l'équilibre glycémique des deux derniers mois : environ 50 % de l'HbA1c se forme dans le mois précédant le prélèvement, 25 % dans la période 30-60 jours et 25 % dans la période 60-120 jours [258]. Rappelons que la valeur prédictive de l'HbA1c dans le risque de développement de complications dégénératives du diabète à long terme a été démontrée par des études prospectives internationales dont l'UKPDS dans le cas du DT2 [259] et ont permis d'établir la valeur seuil de 7 % à ne pas dépasser afin d'éviter le développement de ces complications [260].
- **Créatinémie** : (7- 12 mg/l) : réalisée à jeun depuis dix (10) heures environ et les résultats seront portés en mg/l sans décimales.
- **Micro albuminurie des 24heures** : Rappelons qu'au cours du diabète, il existe une première phase d'hyper filtration glomérulaire, associée à une hypertrophie des reins et au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, l'augmentation de pression intra glomérulaire entraîne un épaissement des membranes basales des glomérules avec prolifération de cellules mésangiales. Ces anomalies glomérulaires, en parallèle d'une diminution progressive de la filtration glomérulaire, sont alors responsables d'un passage plus important d'albumine, d'abord en faible quantité (appelée micro albuminurie), puis en plus grande quantité (appelée macro albuminurie), jusqu'au stade de protéinurie [261]. Les valeurs qui définissent la micro albuminurie établies avec les dosages immunologiques automatisés sont : pour les urines de 24 h : 30 à 300 mg/24 heures, pour un échantillon des urines : 20-200 mg/L ou 30-300 mg/g de créatinine urinaire, pour un échantillon urinaire minute : 20-200 µg/min[262] (Tableau 11)

Tableau 11: Classification de la néphropathie diabétique

		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
Histoire naturelle	Caractéristiques	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie diabétique	Insuffisance rénale
	Années après le diagnostic (shématique)	1	2-6	7-15	15-20	20-30
Albuminurie		Normale	Normale	Microalbuminurie 30-300 mg/24h ou 20-200mg/l	Protéinurie >300 mg/24h ou 200mg/l	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est altérée
Pression artérielle		Normale	Normale	Peut-être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire		élevée (de plus de 20%)	élevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10ml/mn/an en l'absence de traitement	Baisse à effondrée
Histologie		Hypertrophie glomérulaire sans signes en microscopie optique		Début d'expansion mésangiale diffuse	Poursuite de l'expansion mésangiale, épaissement de la membrane basale, hyalinose artériolaire	Sclérose puis destruction glomérulaire et interstitielle

- **Cholestérol total** (1,50- 2,20 g/l) : Le contenu en cholestérol des lipoprotéines est déterminé par une réaction enzymatique selon la méthode d'Allain [263]. Les résultats sont portés en g/l avec deux décimales.
- **HDL cholestérol** : N : > 0,55 g/l chez la femme. Il est dosé à jeun depuis 12 heures et les résultats sont portés en g/l avec deux décimales.
- **LDL cholestérol** : (< 1,6g/l) Calculé par la formule de Friedewald [264] et les résultats sont portés en g/l avec deux décimales. $LDL \text{ cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - HDL \text{ cholestérol (g/l)} - \text{triglycérides (g/l)}/5$ si les triglycérides sont inférieurs à 3,4 g/l. si TG > 3,4g/l, une mesure directe est à prévoir si disponible.
- **Triglycérides** : (< 1,5 g/l) : Le dosage des TG est déterminé par une réaction enzymatique selon la méthode de Fossati [265]. Les résultats sont portés en g/l avec deux décimales.

3.2.4 Méthodes statistiques

3.2.4.1 Echantillonnage

L'échantillonnage est une étape essentielle de la conception du protocole. La taille de l'échantillon est fixée selon la formule statistique :

$$n = z^2 p \frac{1 - p}{m^2}$$

z : écart réduit = 1,96

p : 0,424

Ce taux représente l'incidence du cancer du sein estimée à **42,4%** de l'ensemble des cancers féminins à partir des données des registres du cancer du réseau Est et Sud Est en Algérie de l'année 2017 publié dans le premier Atlas du cancer pour 20 wilayas de l'Est du pays [80].

m : représente la précision fixée à 5%.

La taille d'échantillon minimale pour l'obtention de résultats significatifs est de 375 personnes avec une précision à 5% et l'inclusion des patientes sera systématique.

3.2.4.2 Tests statistiques

- Analyse uni variée :
 - Estimation de la fréquence en pourcentage (%).
 - Variables quantitatives : estimation des moyennes \pm écarts types pour les variables dont la distribution est normale.
- Analyse bi variée :
 - Comparaison des pourcentages
 - Test de fisher
 - Khi2
- Comparaison des moyennes :
 - Test T de student

3.2.4.3 Logiciels

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 26.

Tous les paramètres ont été d'abord recueillis dans un tableau Excel (Microsoft office Excel 2007) puis, le traitement des données est fait par logiciel SPSS 26.

L'outil de gestion des références bibliographiques recueillies du site Pubmed était Endnote 20.

Le style de sortie (output style) choisi a été celui de la revue BMC Surgery.

RESULTATS

4 RESULTATS

4.1 Caractéristiques générales de la population étudiée

Durant la période d'étude allant du 1^{er} janvier 2019 jusqu'au 31 décembre 2020, **901** femmes avec cancer du sein ont été consultées dont **152** d'entre elles étaient diabétiques de type 2. De ce fait, une fréquence de 17% a été notée.

Nos patientes ont été triées à l'occasion d'une consultation, d'un contrôle pour leur cancer du sein, ou lors d'une hospitalisation et ceci à partir du questionnaire de l'étude et des bilans anatomo-pathologique, biologiques et radiologiques ramenés.

Pour celles qui sont décédées, transférées ou perdues de vue au cours de notre étude, les informations ont été recueillies sur leurs dossiers.

Le plus grand pourcentage de nos patientes soit 78% étaient sédentaires, 64,5% étaient mariées et 83,5% avaient un niveau socio- économique moyen.

Concernant leurs niveaux d'études, 39,5% n'avaient aucun niveau.

Quant aux antécédents personnels, 73 (soit 48%) d'entre elles en avaient. Parmi elles, 45 (soit 62%) avaient des maladies cardio-vasculaires et 14 (soit 19%) avaient une dyslipidémie.

62 patientes sur les 152 (soit 41%) avaient des parentes atteintes d'un cancer du sein et 26 (soit 42%) d'entre elles avaient déclaré que ce sont des parentes de premier degré.

Pour ce qui est des diabétiques dans la famille, 102 de nos patientes (soit 67%) avaient déclaré en avoir avec respectivement 38% et 42% chez les parentes de premier et deuxième degré (Tableau 12).

Tableau 12: Caractéristiques générales de la population étudiée

Variables	Résultats n (%)
Moyenne d'âge au moment de l'étude (ans)	64 ± 10,45
Activité physique	
< 5heures / semaine	119 (78,29%)
> 5 heures / semaine	33 (21,71%)
Statut marital :	
Mariée	98 (64,5%)
Célibataire	16 (10,5%)
Divorcée	19 (5,9%)
Veuve	29 (19,1%)
Niveau socio-économique :	
Bas	21 (14%)
Moyen	127 (83,5%)
Élevé	4 (2,5%)
Niveau d'études :	
Primaire	31 (20,4%)
Moyen	29 (19,1%)
Secondaire	21 (13,8%)
Universitaire	10 (6,6%)
Post-graduation	1 (0,7%)
Sans	60(39,5%)
Antécédents personnels :	
Maladies cardio-vasculaires	45 (29,6%)
Dyslipidémie	14 (9,21%)
Dysthyroïdie	9 (5,92%)
Rhumatisme	2 (1,31%)
Asthme	3 (1,97%)
Antécédents familiaux :	
Cancer du sein (oui/non)	62 (40,8%), 90 (59,2%)
1 ^{er} degré	26 (41,93%)
2 ^{ème} degré	16 (25,8%)
3 ^{ème} degré	20 (32,25%)
Diabète sucré (oui/non)	102 (67,1%), 50 (32,9%)
1 ^{er} degré	38 (38,3%)
2 ^{ème} degré	42 (39,7%)
3 ^{ème} degré	22 (22%)

n (%) : nombre de patientes et %

4.1.1 Lieu de recrutement

Les patientes constituant notre étude, ont été recrutées par des services traitant et suivant des patients atteints de pathologies cancéreuses à savoir : le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (31 femmes, 20,3%), celui d'oncologie médicale de l'établissement DIDOUCHE Mourad (77 femmes, 50,6%) et le service de radiothérapie du centre hospitalo-universitaire Dr BENBADIS de Constantine (44 femmes, 28,9%).

4.1.2 Nombre de femmes recrutées par établissement et par année

Nous avons pu recruter du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) 18 patientes en 2019 (20%) et 13 (21%) en 2020.

De même, ont été recrutées 43 patientes (48%) en 2019 et 34 patientes (55%) en 2020 du service d'oncologie médicale de l'établissement hospitalier DIDOUCHE Mourad.

Ainsi que 44 patientes ont été recrutées du service de radiothérapie du centre hospitalo-universitaire de Constantine dont 29 (32%) en 2019 et 15 (24%) en 2020 (Tableau 13).

Tableau 13: Répartition des patientes par établissement et par année

Etablissement	Année 2019	Année 2020	Total n (%)
EH. DIDOUCHE Mourad	43 (48%)	34 (55%)	77 (50,6%)
HMRUC	18 (20%)	13 (21%)	31 (20,4%)
CHUC	29 (32%)	15 (24%)	44 (29%)
Total n(%)	90 (59,2%)	62 (40,8%)	152 (100%)

4.1.3 Origine

La majorité de nos patientes soit 75 (49,3%) sont originaires de Constantine (Tableau 14).

Tableau 14: Répartition des patientes selon la wilaya d'origine

Wilaya d'origine	Effectif	Fréquence%
Constantine	75	49,3
Tébessa	5	3,3
Annaba	1	0,7
Béjaia	1	0,7
Bordj Bou Arreridj	1	0,7
Skikda	19	12,5
Mila	14	9,2
Jijel	9	5,9
Souk Ahras	4	2,6
Oum El Bouaghi	13	8,6
Guelma	5	3,3
Sétif	3	2
Batna	1	0,7
Biskra	1	0,7
Total	152	100,0

4.1.4 Age

La moyenne globale (\pm écart-type) d'âge de nos patientes diabétiques de type 2 ayant un cancer du sein était de $64 \pm 10,45$ ans, avec des extrêmes allant de 37 à 89 ans.

La tranche d'âge entre 60 et 69 ans représentait la plus grande proportion (31,6%) des patientes (Figure 9).

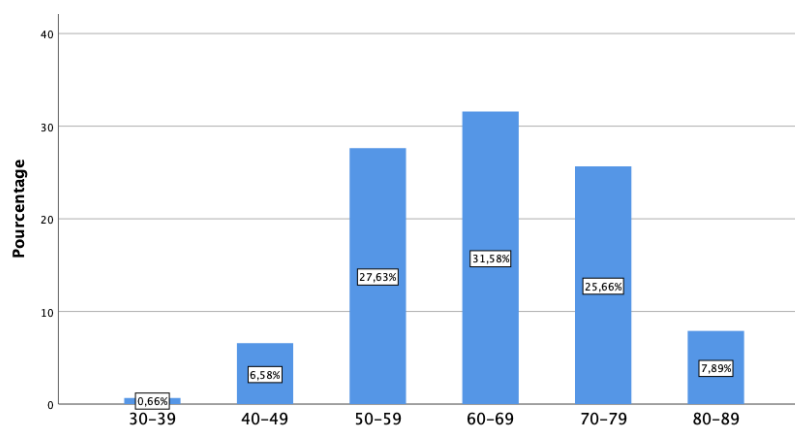


Figure 9: Répartition des patientes diabétiques de type 2 ayant un cancer du sein selon l'âge

4.1.5 Les antécédents gynécologiques

L'âge moyen de ménarche de nos patientes était de 12 ans \pm 1an et demi.

La plus grande partie de nos patientes avec un pourcentage de 69,4% étaient mariées entre 15 et 25ans avec un âge moyen de première grossesse de 24 ± 6 ans.

78 femmes (soit 51,3 %) avaient reçu un traitement contraceptif et 35 patientes (45%) étaient sous oestroprogestatifs.

D'un autre côté, la plupart soit 69,7% avaient allaité leurs enfants.

Quant à la ménopause, 127 de nos patientes (soit 84,11%) sont ménopausées avec un âge moyen de ménopause de 49 ± 4 ans (Tableau 15).

Tableau 15: Répartition des patientes selon les antécédents gynécologiques

Variables	Résultats
Age moyen de ménarche (ans)	12 ± 1,48
Age moyen de la première grossesse (ans)	24 ± 6
15- 25 ans	93 (69,4%)
26- 35 ans	37 (27,6%)
>35 ans	4 (3%)
Contraception (oui/ non)	78 (51,3%), 74 (48,7%)
Type de contraception	
Oestroprogestatifs	35 (44,9%)
Progestatifs	18 (23,1%)
Microprogestatifs	16 (20,5%)
Dispositif intra utérin	9 (11,5)
Allaitement	
Oui	106 (69,7%)
Non	28 (30,3%)
Ménopause	
Oui	127 (84,11%)
Non	25 (15,89%)
Âge moyen de ménopause (ans)	49 ± 4,15

4.1.6 Histoire du diabète

4.1.6.1 Age de découverte du diabète

La moyenne globale (\pm écart-type) d'âge de découverte du diabète chez nos patientes est de 53 \pm 9,75 ans avec des extrêmes allant de 30 à 89 ans.

54 patientes (soit 35,8%) sont devenues diabétiques dans la tranche d'âge de 50 à 59 ans, 44 patientes (soit 29,1%) entre 40 et 49 ans, 30 patientes (soit 19,8%) entre 60 et 69 ans (Figure 10).

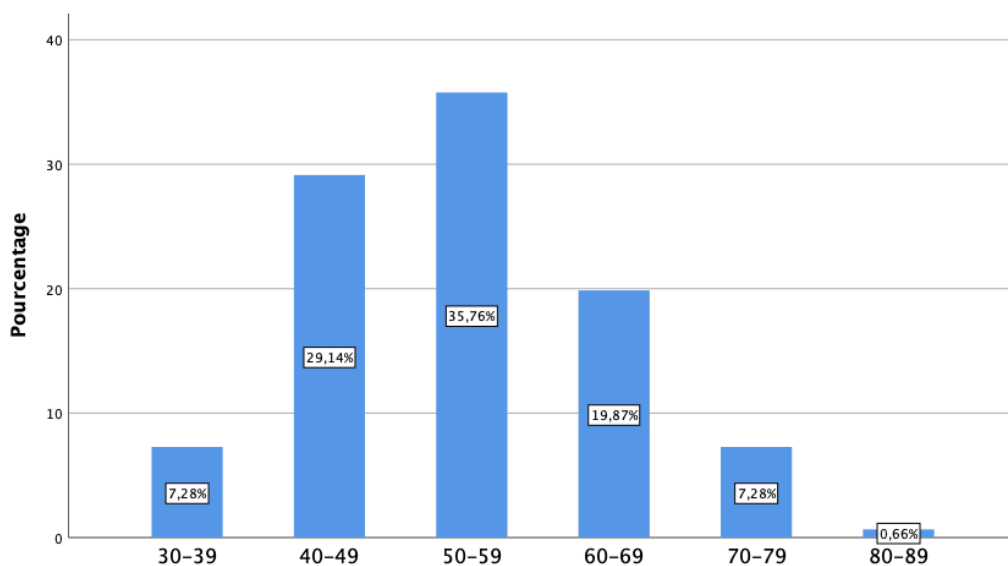


Figure 10: Répartition des patientes selon l'âge de découverte du diabète

4.1.6.2 Durée d'évolution du diabète

L'évolution de la maladie est de moins de dix ans chez 81 patientes (soit 53,64%) avec une durée moyenne de $11,05 \pm 8,26$ ans (Figure 11).

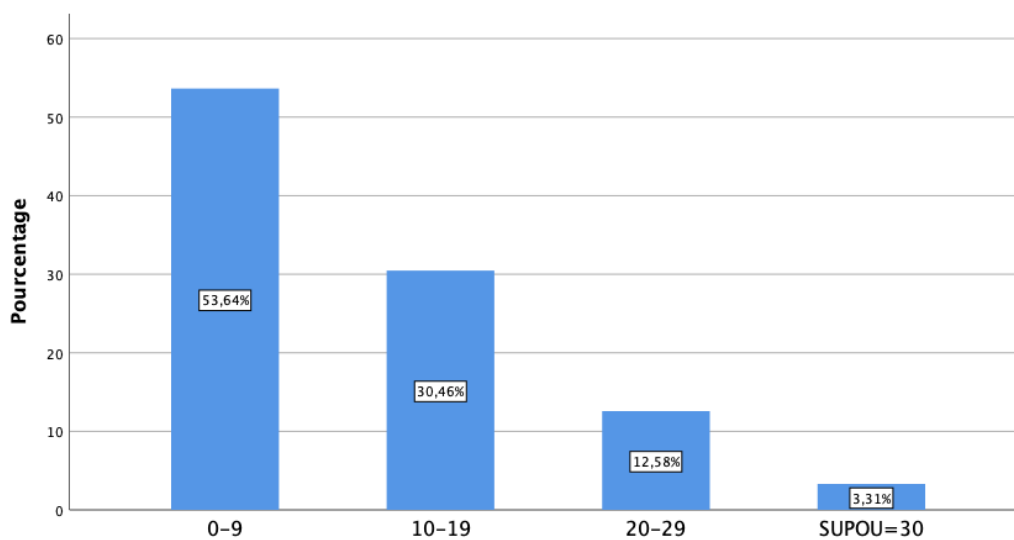


Figure 11: Répartition des patientes selon la durée d'évolution du diabète

4.1.6.3 Traitement antérieur du diabète

98 patientes (soit 67,1%) étaient sous anti diabétiques oraux, 17 patientes (soit 11,64%) étaient sous régime seul, de même pour les patientes qui étaient sous ADO et insuline, alors que 14 patientes (soit 9,6%) étaient sous insuline seule.

Notons que 6 patientes (soit 3,9%) n'étaient sous aucun traitement ou régime.

Quant à la durée moyenne de la prise des ADO seuls, insuline seule et ADO plus insuline, il y a eu comme résultats respectivement : 7ans \pm 6,9ans \pm 6,65 et 7ans \pm 4,67 (Tableau 16).

Tableau 16: Répartition des patientes selon le traitement antérieur du diabète

Variables	n (%)
Régime seul	
Oui	17 (11,64%)
Non	129 (88,36%)
ADO	
Oui	98 (67,1%)
Non	48 (32,9%)
Durée moyenne de la prise (an)	7 \pm 6
Insuline	
Oui	14 (9,6%)
Non	132 (90,4%)
Durée moyenne de la prise (an)	9 \pm 6,65
ADO + Insuline	
Oui	17 (11,64%)
Non	129 (88,36%)
Durée moyenne de la prise (an)	7 \pm 4,67
Total	146 (96%)

n(%) : nombre et pourcentage

- **Types des anti diabétiques oraux pris seuls** : Sur les 98patientes qui étaient sous anti diabétiques oraux, la majorité ; au nombre de 82 (soit 83,67%) prenaient de la metformine (Tableau 17).

Tableau 17: Les différents anti diabétiques oraux pris antérieurement

Types d'anti diabétiques oraux	Nombre de patientes n (%)
Metformine	82 (83,6%)
Sulfamide	4 (4,2%)
Glinide	3 (3,1%)
Acarbose	2 (2%)
Metformine + sulfamide	3 (3,1%)
Metformine + sulfamide + acarbose	1 (1%)
Metformine + acarbose	2 (2%)
Metformine + glinide	1 (1%)
Total	98 (100%)

- **Types d'insulines prises seules** : Sur les 14 patientes (soit 9,6%) qui étaient sous insuline seule, 54,5% (soit 6 patientes) étaient sous Novomix 30, 27,3% étaient sous Lantus, 9,1% sous Novorapid, 9,1% sous Humalog 25 (Tableau 18). La durée moyenne de prise d'insuline est de neuf ans avec un écart type de 6,65 soit un minimum de 2ans et un maximum de 25 ans.

Tableau 18: Les différentes insulines prises antérieurement

Type d'insuline	Nombre de patientes (%)
Novomix 30	6 (54,5%)
Lantus	4 (27,3%)
Novorapid	2 (9,1%)
Humalog 25	2 (9,1%)
Total	14 (100%)

- **Types d'ADO et insulines associés** : Parmi les 17 patientes (soit 11,64%)) qui étaient sous antidiabétiques oraux et insuline associés, 1patiente(6,25%) était sous Glinide et Novorapid, 1 patiente (6,25%) sous Glinide et novomix, 1 patiente (6,25%) sous Metformine, Acarbose et Novomix,6 patientes (37,5%) sous Metformine et Lantus, 2 patientes (12,5%) sous Metformine et Levemir, 2 patientes (12,5%) sous Metformine et Novomix, 1 patiente (6,25%) sous Metformine , Sulfamide et Lantus, 1 patiente (6,25%) sous Metformine, Sulfamide, Lantus et Novorapid, 1 patiente (6,25%) sous Sulfamide, Apidra et Levemir et 1 patiente (6,25%) ne connaît pas son type d'insuline (Tableau 19).

Tableau 19: Types des antidiabétiques oraux et insuline associés pris antérieurement

Types ADO+ insuline	Nombre de patientes (%)
Glinide + novorapid	1 (6,25%)
Glinide + novomix30	1 (6,25%)
Metformine + acarbose + novomix30	1 (6,25%)
Metformine + lantus	6 (37,5%)
Metformine + levemir	2 (12,5%)
Metformine + novomix30	2 (12,5%)
Metformine + sulfamide + lantus	1 (6,25%)
Metformine + sulfamide + lantus + novorapid	1 (6,25%)
Sulfamide + apidra + levemir	1 (6,25%)
Total	16 (100%)

4.1.6.4 Traitement actuel du diabète

63 patientes (soit 42%) sont sous ADO et insuline, 57 (soit 38%) sont sous ADO, 30 patientes (soit 20%) sont sous insuline seule et 2 patientes ont arrêté tout traitement anti diabétique.

Tableau 20: Traitement antidiabétique pris actuellement par nos patientes

Variabes	Résultats
Régime seul	
Oui	0 (0%)
Non	150 (100%)
ADO seul	
Oui	57 (38%)
Non	93 (62%)
Insuline seule	
Oui	30 (20%)
Non	120 (80%)
ADO + insuline	
Oui	63 (42%)
Non	87 (58%)
Total	150 (100%) Manquants : 2

- **ADO pris seuls ou associés à l'insuline** : Sur les 120 patientes (soit 79%) sous ADO (pris seuls ou en association avec l'insuline), 108 patientes (71%) ont pu communiquer les noms des ADO pris (Tableau 21).

Tableau 21: Répartition des ADO dans le traitement actuel

Type d'ADO	Nombre de patientes (%)
Metformine	77 (71,3%)
Metformine + sulfamide	15 (14%)
Metformine + IDPP4	6 (5,5%)
Sulfamide	5 (4,6%)
Glinide	5 (4,6%)
Total	108 (100%)

- **Nombre de prise et dosages des ADO** :

Tableau 22: Répartition des ADO selon le nombre de prise et dosages disponibles

Type d'ADO	n (%)
Metformine	
Nombre de prise/jour	
1	12(11%)
2	46 (42,2%)
3	51(46,8%)
Dosage (mg)	
500	15 (13,8%)
850	88 (80,7%)
1000	6 (5,5%)
Acarbose	
Nombre de prise/jour	
1	2 (50%)
2	2 (50%)
Dosage (mg)	50 (100%)
Sulfamide	
Nombre de prise/jour	
1	11 (50%)
2	7 (31,8%)
3	4 (18,2%)
Dosage (mg)	
2	3 (13,6%)
3	1 (4,5%)
4	3 (13,6%)
5	1 (4,5%)

6	1 (4,5%)
30	12 (54,5%)
80	1 (4,5%)
Glinide	
Nombre de prise/jour	
1	1 (10%)
2	5 (50%)
3	4 (40%)
Dosage (mg)	
0,5	4 (40%)
1	4 (40%)
2	2 (20%)
IDPP4	
Nombre de prise/jour	
1	7 (87,5%)
2	1 (12,5%)
Dosage (mg)	
50	1 (12,5%)
100	7 (87,5%)
Analogue du GLP1	
Nombre de prise/jour	
1	3 (100%)
Dosage (mg)	
0,6	1 (33,33%)
1,2	1 (33,33%)
1,8	1 (33,33%)

- **Type d'insuline utilisée e nombre d'unités quotidien dans le traitement actuel** : Sur les 93 patientes qui sont sous insuline (seule ou associée aux ADO), 55 patientes sont sous Lantus soit (59%), 21,5% sous Novorapid (20) avec un nombre moyen d'unités respectivement de 29 et 38 unités par jour (Tableau 23).

Tableau 23: Répartition des patientes selon le nom de l'insuline et nombre d'unités par jour dans le traitement actuel

Nom de l'insuline	n (%)	Nombre d'unités/j	n (%)
Novorapid	20 (21,5%)	22	1 (5%)
		28	1 (5%)
		30	3 (15%)
		32	1 (5%)
		36	1 (5%)
		40	5 (25%)
		42	2 (10%)
		45	4 (20%)
		52	1 (5%)
		60	1 (5%)
Lantus	55 (59,13%)	8	2 (3,6%)
		10	2 (3,6%)
		12	2 (3,6%)
		15	1 (1,8%)
		20	6 (10,9%)
		24	2 (3,6%)
		25	1 (1,8%)
		28	1 (1,8%)
		30	9 (16,4%)
		32	1 (1,8%)
		35	4 (7,3%)
		36	3 (5,5%)
		37	1 (1,8%)
		40	13 (23,6%)
		45	5 (9,1%)
		48	1 (1,8%)
		50	1 (1,8%)
Levemir	08 (8,60%)	10	1 (12,5%)
		20	2 (25%)
		34	1 (12,5%)
		35	1 (12,5%)
		50	2 (25%)
		60	1 (12,5%)
Novomix 30	10 (10,75%)	18	1(10%)
		20	1 (10%)
		30	4 (40%)
		42	1 (10%)
		45	3 (30%)

4.1.6.5 Complications du diabète

93 patientes sur 149 (soit 63,2%) qui ont ramené leur fond d'œil, n'ont pas de rétinopathie diabétique.

34 patientes sur 152 (soit 22%) ont une néphropathie diabétique.

Dans notre série, 91 patientes (soit 60%) n'ont pas de neuropathie diabétique. (Tableau 24)

Tableau 24: Répartition des cas selon les complications microangiopathiques

Variables	Résultats n(%)
Rétinopathie diabétique	
Oui	56 (36,8%)
Non	93 (63,2%)
Stade de RD	
RD débutante	22 (31,3%)
RD minime	11 (19,6%)
RD modérée	12 (21,4%)
RD pré proliférante	3 (5,4%)
RD proliférante	5 (8,9%)
Œdème maculaire	3 (5,4%)
Néphropathie diabétique	
Oui	34 (22,4%)
Non	118 (77,6%)
Stade ND	
Stade 3	17 (50%)
Stade 4	10 (29,4%)
IR	7 (20,6%)
Neuropathie diabétique	
Oui	61 (40%)
Non	91 (60%)
Stade	
Sensitive	39 (63,9%)
Motrice	3 (4,9%)
NAC	2 (3,3%)
Vésicale	16 (26,8%)
Digestive haute	1 (1,1%)

4.1.7 Histoire du cancer

4.1.7.1 Age de découverte du cancer

L'âge moyen de nos patientes lors de la découverte de leur cancer est de 62 ans \pm 10,28 avec des extrêmes allant de 37 à 87 ans (Figure 13).

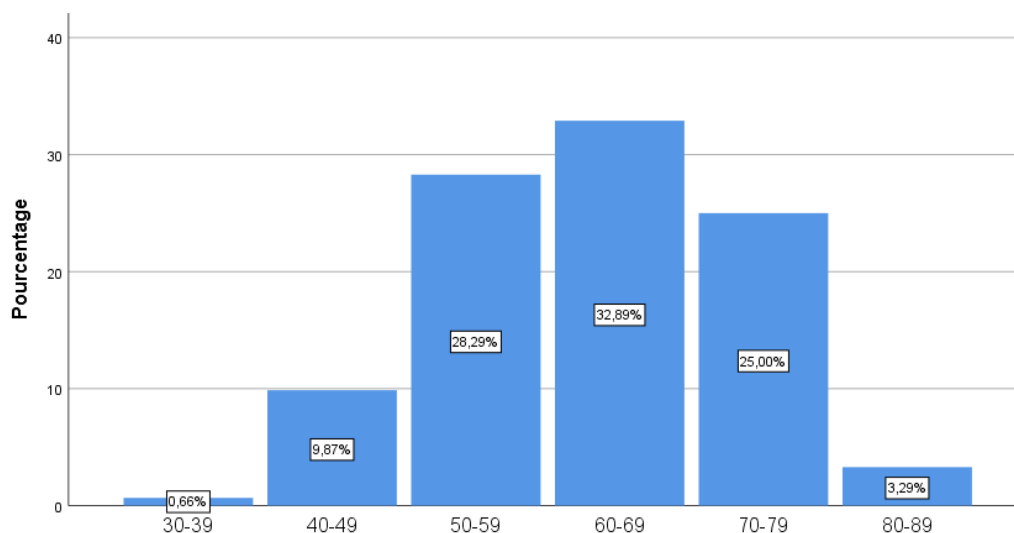


Figure 12: Age de découverte du cancer du sein chez nos patientes

4.1.7.2 Les récepteurs hormonaux et stades du cancer

106 de nos patientes (soit 69,7%) ont des RE alors que les RP sont négatifs chez 114 patientes (soit 75%).

D'une autre part, chez 122 patientes de notre série (soit 80%), les récepteurs HER2 sont négatifs.

Quant au stade du cancer du sein, la majorité sont aux stades IIIA et IIIB avec respectivement 41,5% et 32,3% (Tableau 25)

Tableau 25: Répartition de nos patientes selon la présence ou non des récepteurs hormonaux et les stades UICC

Variables	Résultats
Récepteurs hormonaux	
RE	
+	106 (69,7%)
-	46 (30,3%)
RP	
+	38 (25%)
-	114 (75%)
RHER2	
+	30 (19,7%)
-	122 (80,3%)
Stades UICC	
Stade I	0 (0%)
Stade IIA	5 (3,3%)
Stade IIB	12 (7,9%)
Stade IIIA	63 (41,5%)
Stade IIIB	49 (32,3%)
Stade IV	23 (15%)

4.1.7.3 Le traitement

Sur les 116 (soit 76%) dont le traitement contenait une chimiothérapie, 52 (soit 45%) avaient bénéficié d'un protocole à base de 3FAC/3TXT.

32 patientes (soit 27,6%) avaient reçu 6FAC.

93 (soit 61%) des patientes sur les 152 avaient bénéficié d'une hormonothérapie dont 62% avaient reçu de l'Anastrozole, 27% le Letrozole et 8,6% du Tamoxifène.

103 des patientes (soit 68%) avaient bénéficié de séances de radiothérapie. 58 d'entre elles (soit 56%), avaient reçu 55 Grays répartis en 25 séances. 33 patientes (soit 32%) avaient reçu 50 Grays sur 25 séances.

121 patientes de notre série (soit 80%) avaient bénéficié d'une chirurgie dont 97% d'un PATEY et 3% d'un traitement conservateur complété d'un curage ganglionnaire.

32 patientes (soit 21%) avaient été mises sous thérapie ciblée. 69% d'entre elles avaient reçu Trastusumab (Tableau 26).

Tableau 26: Répartition des patientes de l'étude selon le traitement anti cancéreux subi

Traitement	Nombre de patientes (n) et pourcentage (%)
Chimiothérapie	
Oui	116 (76%)
Non	36 (24%)
Protocole	
-3FAC/3TXT	52 (44,8%)
-6FAC	32 (27,6%)
-AT	2 (1,7%)
-FEC	6 (5,2%)
-TC	3 (2,6%)
-6TAC	5 (4,3%)
-3AC/3T	7 (6%)
-4EC	3 (2,6%)
-Taxotère	1 (0,9%)
-4AC/4T	4 (3,4%)
-Carboplatine+ Paclitaxel	1 (0,9%)
Hormonothérapie	
Oui	93 (61%)
Non	59 (39%)
Molécule	
-Tamoxifène	8 (8,6%)
-Anastrozol	58 (62,4%)
-Letrozol	25 (26,9%)
- Nolvadex+ Decapeptyl	1 (1,1%)
-Fulvestrant	1 (1,1%)
Radiothérapie	
Oui	103 (68%)
Non	49 (32%)
Nombre de grays et séances	
-50 grays/25 séances	33 (32%)
-46 grays/25 séances	8 (7,8%)
-50 grays/30 séances	2 (1,9%)
-55 grays/25 séances	58 (56,3%)
-20 grays/5 séances	2 (1,9%)
Chirurgie	
Oui	121 (80%)
Non	31 (20%)
Type de chirurgie	
Patey	117 (96,7%)
Traitement conservateur + curage ganglionnaire	4 (3,3%)
Thérapie ciblée	
Oui	32 (21%)
Non	120 (79%)

Molécules de thérapie ciblée	
-Trastuzumab	22 (68,8%)
-Denosumab	6 (18,8%)
-Trastuzumab+ Denosumab	2 (6,6%)
-Trastuzumab+ Palbociclib	1 (3,1%)
- Palbociclib	1 (3,1%)

4.2 Fréquence de l'association du diabète de type 2 et du cancer du sein chez les femmes dans la wilaya de Constantine

Dans notre population de femmes atteintes d'un cancer du sein au nombre de 901 femmes, il a été recensé 152 cas de diabète de type 2 ; ce qui représente **17%**.

4.3 Caractéristiques cliniques de la population étudiée

4.3.1 BMI

Nos patientes avaient un BMI normal dans 18,5% et un surpoids dans 44% des cas.

On observe que 26% avaient une obésité grade I, 9,6% une obésité grade II et 2% une obésité morbide. ($p < 0,001$) (Figure 14).

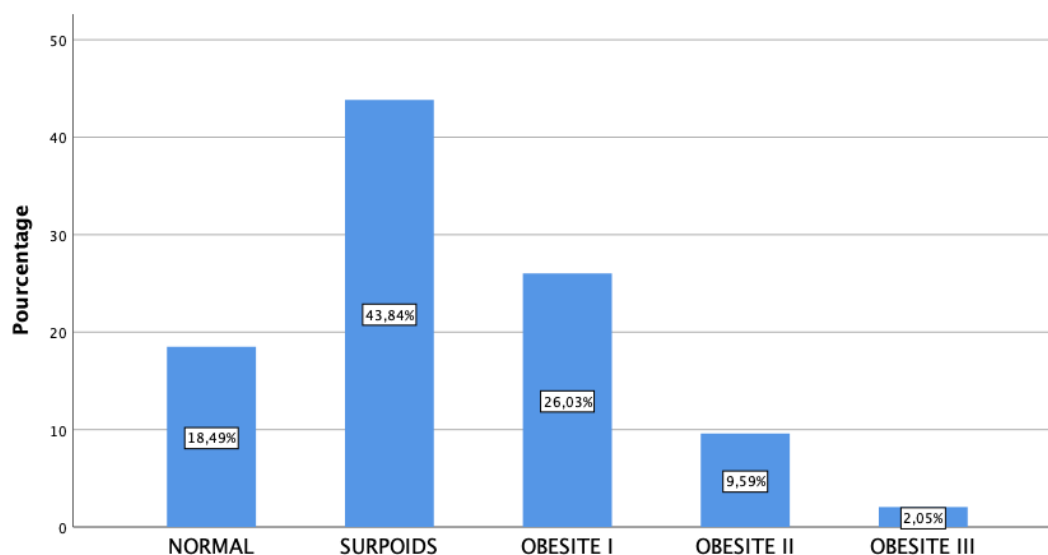


Figure 13: Répartition des patientes de notre série selon le BMI

4.3.2 Tour de taille

On a pu mesurer le tour de taille de 141 patientes.

Ainsi, la moyenne du tour de taille dans notre population est de 99,77 cm \pm 16,43 avec un minimum de 70 cm et un maximum de 116 cm (Tableau 27).

Tableau 27: Moyenne du tour de taille dans la population étudiée

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Tour de taille	141	70	116	99,77	16,431
N valide (liste)	141				

Ainsi, 86,5% de nos patientes ont un tour de taille qui est \geq à 88 cm (Figure 15).

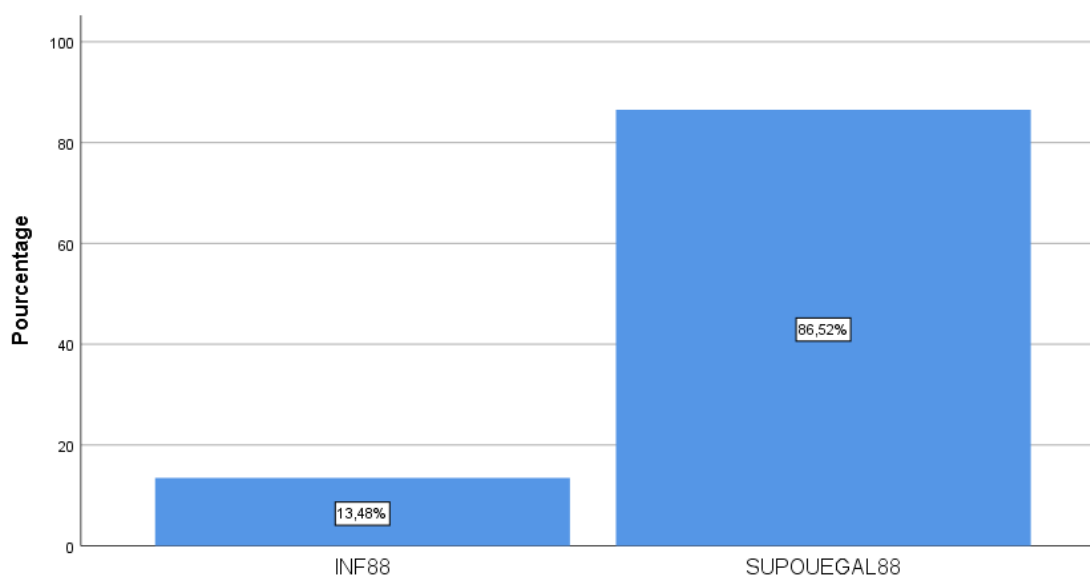


Figure 14: Répartition des patientes selon le tour de taille

4.3.3 Tension artérielle

La tension artérielle avait été prise chez 139 de nos patientes et dont les résultats obtenus étaient en faveur d'une tension artérielle moyenne de 130/75 mmHg (Tableau 28)

Tableau 28: Résultats des chiffres tensionnels chez nos patientes

Variable	N	Moyenne	Ecart type
TAS	139	130,52	13,793
TAD	139	75,14	13,559

n : nombre de patientes

4.4 Caractéristiques biologiques de la population étudiée

145 patientes sur les 152 nous ont ramené les résultats de leur Hba1c.

La moyenne de l'Hba1c dans notre population était de **7,57% ± 1,38** avec un minimum de 5% et un maximum de 13,9%.

Ainsi, 61,38% de nos patientes avaient une Hba1c supérieure à 7%. Comparant ce pourcentage avec celles dont l'Hba1c était inférieure à 7%, le p était < à 0,001.

Concernant le cholestérol total, 130 de nos patientes ont fait le bilan qu'on a demandé et dont le résultat est revenu avec une moyenne de **1,99g/l ± 0,69**, un minimum de 0,74g/l et un maximum de 5,65g.

De ce fait, 50% de nos patientes avaient un taux de cholestérol ≥ 2 g/l.

Par ailleurs, 135 patientes sur les 152 ont ramené le bilan concernant le taux du HDLc.

La moyenne du HDLc de ces patientes était de **0,46% g/l ± 0,20** avec un minimum de 0,20 g/l et un maximum de 1,60 g/l.

Ainsi, 70% de nos patientes avaient un taux de HDLc \leq à 0,5%.

D'autre part, 132 de nos patientes ont ramené leur bilan concernant le taux du LDLc.

La moyenne du LDLc était de **1,26 g/l ± 0,54** avec un minimum de 0,20 g/l et un maximum de 3,02 g/l.

28,8% de nos patientes avaient un taux de LDLc \geq à 1,6g/l.

Pour ce qui est des triglycérides, 132 patientes nous ont ramené leur bilan.

La moyenne des triglycérides était de **1,78 g/l ± 0,56** avec un minimum de 0,7 g/l et un maximum de 3,19 g/l.

95 patientes de notre série (soit 72,5%) avaient un taux de triglycérides > 1,5 g/l (Tableau 29).

Tableau 29: Paramètres biologiques des patientes de notre série

Variables	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart type
Hba1c	145	5,0	13,9	7,579	1,3860
Cholestérol total	130	0,74	5,65	1,9940	0,69256
HDLc	135	0,20 ?	1,60	0,4647	0,20520
LDLc	132	0,20	3,02	1,2614	0,54600
Triglycérides	132	0,70	3,19	1,7825	0,56925
Urée	133	0,10	1,47	0,292	0,17449
Créatinine	137	4,0	52,0	10,363	4,6766
Microalb des 24H	111	1	4000	153,69	488,643

4.5 Analyse bivariée

4.5.1 BMI et stades du cancer du sein

Tableau 30: Résultats de l'analyse bivariée des stades du cancer du sein associés aux BMI de nos patientes

Stades	Groupes BMI		P*	OR (Rapport de côte)
	BMI normal (n)	Surpoids et obèses (n)		
A : Stade IIA	00	05	1,000	1,237
B : Stade IIB	03	09	0,0001	
Stade IIIA	13	49	0,0001	
Stade IIIB	08	41	0,0001	
Stade IV	03	15	0,0001	

n : nombre de patientes

* une valeur de p inférieure à 0,05 est significative

L'étude de l'analyse bivariée des stades du cancer du sein et du BMI des patientes de notre recrutement a montré que le surpoids et l'obésité sont retrouvés dans des stades avancés dans le cancer du sein représentés par le groupe B. Le groupe A représentant le stade IIA.(OR= 1,237 ;p = 0,0001).

4.5.2 Tour de taille et stades du cancer du sein

Tableau 31: Résultats de l'analyse bivariée des stades du cancer du sein associés au tour de taille de nos patientes

Stades	Tour de taille		P*	OR (Rapport de côte)
	<88 cm (n)	>88cm (n)		
A : Stade IIA	00	05	0,00000	1,162
B : Stade IIB	01	11	0,0001	
Stade IIIA	09	52	0,0001	
Stade IIIB	06	42	0,0001	
Stade IV	03	14	0,0001	

* une valeur de p inférieure à 0,05 est significative

Les résultats de l'analyse bivariée des stades du cancer du sein avec le tour de taille de nos patientes a révélé que plus le stade du cancer du sein est avancé, plus le tour de taille est important ; particulièrement pour les stades IIIA-IIIB. (OR= 1,162 ; p = 0,0001).

4.5.3 HBA1c et stades du cancer du sein

Tableau 32: Résultats de l'analyse bivariée des stades du cancer du sein associés aux taux d'Hba1c de nos patientes

Stades	HBA1c		P	OR (Rapport de côte)
	<7% (n)	>7% (n)		
A : Stade IIA	03	02	0,003	0,789
B : Stade IIB	07	05	0,0001	
Stade IIIA	32	30	0,0001	
Stade IIIB	21	26	0,0001	
Stade IV	09	10	0,0001	

* une valeur de p inférieure à 0,05 est significative

L'analyse bivariée de corrélation des stades du cancer du sein avec le taux d'HBA1c de nos patientes a montré qu'une valeur d'HBA1c > 7% est associée à des stades localement avancés lors du diagnostic du cancer du sein, de même qu'une valeur < 7%. (OR= 0,789 ; p < 0,005).

DISCUSSION

5 DISCUSSION

Sur le plan épidémiologique, le cancer du sein et le diabète de type 2 représentent deux importants problèmes de santé publique.

En effet, l'incidence du cancer du sein en Algérie est de 8177 nouveaux cas/an [78].

Celle du DT2 varie selon les régions de 8 à 14,4%.

D'autre part, sur le plan biologique, des modifications métaboliques du DT2 ont un impact sur la glande mammaire. L'insulino-résistance observée au cours du DT2, du surpoids ou de l'obésité, est responsable d'un hyperinsulinisme pouvant stimuler la croissance des cellules mammaires équipées de récepteurs à l'insuline. Le mécanisme impliqué passe par l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) et par son récepteur (IGF-1R) en dehors de tout effet direct des récepteurs hormonaux [266].

De plus, les cellules adipeuses, en nombre supérieur chez les femmes en surpoids ou obèses, possèdent une aromatasase à l'origine d'une hyper oestrogénie locale, dont on connaît son rôle dans le développement du CS [267].

Notre but à travers cette étude est de préciser la fréquence de l'association et d'essayer d'analyser les liens complexes entre ces deux maladies fréquentes.

Après avoir compilé les résultats de cette étude, on va essayer dans cette partie de discuter ces résultats avec ceux des études internationales.

Une comparaison tout d'abord des caractéristiques générales des patientes de notre série va se faire avec celles des études similaires, donc les études ayant pris les femmes porteuses d'un cancer du sein et qui sont des diabétiques de type 2.

Ensuite, on discutera notre objectif principal qui est de préciser la fréquence de l'association du diabète de type 2 et du cancer du sein chez les femmes dans la wilaya de Constantine et de le vérifier avec les études.

Puis, une identification des facteurs de risque communs dans cette population se fera, en particulier l'obésité, la sédentarité, le syndrome métabolique.

De même, d'autres facteurs de risque telle la recherche de l'impact du traitement antidiabétique sur le cancer du sein feront l'objet d'identification.

5.1 Caractéristiques générales de la population de femmes diabétiques type 2 avec cancer du sein

5.1.1 Le niveau d'études

Concernant le niveau d'études de nos patientes, près de 40% n'avaient aucun niveau et 53,3% n'avaient pas fait d'études supérieures.

Ce résultat se rapproche de celui d'Esquinas et al. (Espagne, 2016) [268] dont le pourcentage des patientes sans niveau d'études était de 40,7%, alors que l'étude de Wu et al. (États unis, 2007) [269] a retrouvé un pourcentage de 77,8% de patientes qui avaient fait des études supérieures (Tableau 33).

Tableau 33: Comparaison du niveau d'études de nos patientes avec les études

Études	Niveau d'études
Esquinas et al. [268]	-Pas d'études supérieures : 27 (33,3%) -Ecole supérieure : 15 (18,6%) -Post graduation : 6 (7,4%) -Sans : 33 (40,7%)
Wu et al. [269]	-Pas d'études supérieures : 20 (22,22%) -Moyen : 28 (31,11%) -Secondaire : 30 (33,33%) -Universitaire : 12 (13,33%)
Notre étude	- Primaire : 31 (20,4%) -Moyen : 29 (19,1%) -Secondaire : 21 (13,8%) -Universitaire : 10 (6,6%) -Post graduation : 1 (0,6%) -Sans : 60 (39,5%)

5.1.2 Antécédents médicaux

Pour ce qui est des antécédents personnels de nos patientes, sur les 73 patientes qui en ont (soit 48%), la majorité : soit 29,6% ont des maladies cardiovasculaires, 9,21% ont une dyslipidémie.

Alors que pour Maskarinec et al. (Hawai, 2019) [270], 81% des patientes diabétiques de type 2 avec cancer du sein de leur série, avaient des antécédents personnels dont 37% avec une seule comorbidité, 44% en avaient deux.

Cependant, ils n'avaient pas précisé de quelle comorbidité s'agit-il.

De même, Sanderson et al. retrouvaient aussi que 55,8% de leurs patientes avaient des ATCD, sans préciser lesquels.

Par ailleurs, il est établi que l'existence d'un cancer du sein chez une parente de 1^{er} degré (mère, sœur, fille) augmente de 2 à 3 fois le risque de le développer.

Quand 2 ou plusieurs parentes au 1er degré l'ont, le risque peut être multiplié par 5 ou 6 [82].

Dans notre série, 40,8% de nos patientes avaient des ATCD familiaux du cancer du sein dont 41,93% de premier degré.

Loin des résultats d'Esquinas et al.[268] qui avaient retrouvé que 88,9% de patientes de leur série avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Le degré de parenté n'a pas été précisé.

Alors que Sanderson et al. (Etats unis, 2010) [271] avaient retrouvé plutôt 10,6% de cancer du sein chez une parente de premier degré de leurs patientes (Tableau 34).

Tableau 34: Comparaison des antécédents de nos patientes avec ceux des études

Etudes	ATCD personnels n (%)	ATCD familiaux de cancer du sein : n (%)
Esquinas et al. [268]	-	Oui : 72 (88,9%) Non : 9 (11,1%)
Maskarinec et al. [270]	Sans antécédents : 191 (19%) Avec antécédents : 1 : 372 (37%) 2 : 450 (44%)	-
Sanderson et al. [271]	Sans antécédents : 84 (44,2%) Avec antécédents : 106 (55,8%)	1 ^{er} degré Non : 168 (89,4%) Oui : 20 (10,6%)
Notre étude	Sans antécédents : 79 (52%) Avec antécédents : 73 (48%) Maladie cardio-vasculaire : 45(29,6%) Dyslipidémie : 14 (9,21%) Dysthyroïdies : 9 (5,92%) Rhumatisme : 2 (1,31%) Asthme : 3 (1,97%)	Non : 90 (59,2%) Oui : 62 (40,8%) 1 ^{er} degré : 26 (41,93%)

5.1.3 Antécédents gynécologiques

La nulliparité, l'âge précoce de la ménarche, l'âge tardif de la ménopause ainsi que celui de la première grossesse sont connus depuis de nombreuses années comme étant associés à un risque accru de cancer du sein.

Récemment, des preuves que certaines variables dont on pensait auparavant qu'elles n'avaient aucun lien avec ce risque, notamment la multiparité, l'âge des autres grossesses, l'alimentation

et l'allaitement, peuvent en fait affecter le risque de cancer du sein indépendamment des facteurs précédemment reconnus.

5.1.3.1 Age de ménarche

Plus l'âge de la femme à la ménarche est jeune, plus le risque de cancer du sein est élevé [272, 273].

Étant donné que la ménarche à un jeune âge est associée à l'apparition précoce de cycles menstruels, l'exposition précoce au milieu hormonal associé à des cycles menstruels ovulatoires peut être un facteur étiologique important [274-277].

En outre, dans la littérature, certaines études [278, 279] avaient rapporté que les femmes ayant des ménarches précoces avaient des taux d'œstrogènes plus élevés pendant plusieurs années après la ménarche et probablement pendant toute leur vie reproductive.

Une étude de grande envergure, celle de Hsieh et al, menée en 1990 [272] a révélé que pour chaque retard de 2 années dans l'apparition des règles, le risque de cancer du sein était réduit d'environ 10 %.

Une autre étude, celle de Brinton et al. [274] avait montré que les femmes dont l'apparition des premières règles à l'âge de 15 ans ou plus avaient un risque de 23 % inférieur à celles dont l'âge au moment des menstruations était de 12 ans ou moins.

En raison d'une erreur probable dans la mémorisation de l'âge de la ménarche, l'association peut être plus forte qu'indiquée.

Bien que certaines études [280-283] suggèrent que l'âge de ménarche est un facteur de risque plus important pour le cancer du sein diagnostiqué avant 50 ans que pour celui qui est diagnostiqué après 50 ans, la plupart des études [272, 274, 284-287] indiquent qu'il s'agit d'un facteur de risque pour le cancer du sein quel que soit l'âge de sa découverte.

De plus, il peut être plus difficile pour les femmes plus âgées de se souvenir de l'âge de la ménarche, ce qui faussera probablement le risque chez les femmes plus âgées par rapport aux femmes plus jeunes.

Concernant l'âge moyen de ménarche chez nos patientes, il est de $12 \pm 1,48$ ans.

Ce résultat est soutenu par celui d'Esquinas et al. [268] ainsi que celui de Sanderson et al. [271] et qui ont obtenu respectivement un pourcentage de 64,2% et 68,94% pour un âge de ménarche entre 12 et 13 ans (Tableau 30).

5.1.3.2 Age à la première grossesse

Dans la littérature, la grande majorité des études avaient trouvé qu'en moyenne, plus une femme est jeune lors de sa première grossesse, plus son risque de cancer du sein est faible [283, 285, 288-292].

La plupart des études trouve cette association indépendante de la parité et d'autres facteurs de risque de cancer du sein.

Mais, les grossesses qui ne sont pas menées à terme ne procurent pas cette protection [291, 293, 294].

Par ailleurs, les femmes qui donnent naissance à leur premier enfant après l'âge de 30 ans présentent un risque plus élevé que les femmes nullipares [282, 292, 295].

Pour expliquer le risque élevé chez les femmes qui ont leur première grossesse après l'âge de 30 ans, les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une grossesse à terme à un âge précoce pourrait réduire la probabilité d'initiation de la tumeur, tandis qu'une grossesse à terme à un âge plus avancé peut favoriser la croissance des cellules tumorales existantes [290].

Le degré de l'association entre l'âge au premier accouchement et le risque de cancer du sein varie considérablement d'une étude à une autre.

En effet, cette même étude internationale menée dans sept régions du monde (états unis, pays de Galles, Grèce, Yougoslavie, Brésil, Taiwan et Japon) publiée en 1970 a révélé que, par rapport aux femmes nullipares, le risque relatif varie d'environ 0,5 chez les femmes âgées de 20 ans ou moins à la naissance de leur premier enfant à environ 1,4 chez les femmes de plus de 35 ans à la naissance de leur premier enfant [290].

Une méta-analyse de données provenant de Scandinavie, incluant un total de 5568 femmes, a conduit à une estimation du risque relatif de 1,4 pour les femmes donnant naissance à 35 ans ou plus par rapport à celles qui accouchent avant l'âge de 20 ans [296].

Des résultats similaires ont été trouvés dans l'étude Cancer et l'étude sur les hormones stéroïdes, étude cas-témoins multicentrique qui cependant, après avoir ajusté l'âge de la première grossesse avec la parité et la durée d'allaitement, le risque attribué à l'âge avancé lors de la première grossesse n'était pas significatif [295].

Les raisons de l'association entre l'âge à la première naissance et le risque du cancer du sein restent incertains, mais elles sont probablement liées soit à des changements dans le tissu mammaire qui le rendent moins sensibles aux agents cancérigènes, soit à des modifications hormonales durables.

Ces changements hormonaux comprennent l'augmentation des taux de prolactine, l'augmentation des taux de la globuline liant les hormones sexuelles et une baisse des taux d'œstrogènes totaux [297-300].

L'âge moyen des patientes de notre série lors de la première grossesse était de 24 ± 6 ans.

Notre résultat est similaire à celui d'Esquinas et al. qui avaient retrouvé un âge moyen de $27 \pm 4,8$ ans [268].

En effet, concernant l'âge de la première grossesse, le plus grand nombre de nos patientes se situe dans la fourchette d'âge entre 15 et 25 ans avec un pourcentage de 69,4%.

Celles dont la première grossesse est survenue après l'âge de 35 ans représentent le taux le plus faible avec 3%.

Sanderson et al. [271] avaient aussi obtenu des résultats similaires au notre avec un pourcentage de 85,78% pour une grossesse avant 30 ans et 7,36% après 30 ans (Tableau 30).

5.1.3.3 Contraception

Dans la littérature, les études sur le risque de cancer du sein chez les femmes qui prennent des contraceptifs présentent des résultats contradictoires, allant de l'absence à l'augmentation du risque de 20 à 30% [301-304].

La plupart de ces études avaient évalué les femmes selon qu'elles soient actuellement ou étaient sous contraceptifs oraux.

Peu d'études avaient examiné l'utilisation de contraceptifs oraux combinés contenant différents progestatifs et aucune d'entre elles n'a été assez importante pour fournir des estimations de risque robustes pour des combinaisons spécifiques [303-307].

En outre, la plupart des études suggèrent que le risque du cancer du sein chez les femmes ménopausées est plus élevé quand il y a une utilisation à un jeune âge plutôt que l'initiation à l'utilisation plus tardive [308-310].

En ce qui concerne nos patientes, **52,35%** étaient sous contraception.

Nos résultats se rapprochent de ceux Sanderson et al. [271] qui avaient obtenu un pourcentage de 64,73%.

Les autres études similaires à la nôtre n'avaient pas étudié ce paramètre.

Dans notre série, différentes méthodes contraceptives utilisées par les patientes ont aussi été étudiées.

Ainsi, parmi nos 78 patientes sous contraceptifs, les méthodes étaient variées entre Oestro-progestatifs, progestatifs, microprogestatifs et DIU avec respectivement comme pourcentages 44,9%, 23,1%, 20,5% et 11,5.

Les études similaires à la nôtre n'ont pas précisé les méthodes contraceptives.

5.1.3.4 Ménopause

Plus l'âge de la femme à la ménopause est tardif, plus son risque d'avoir un cancer du sein est élevé [273, 284-286].

Pour chaque différence de 5 ans d'âge à la ménopause, le risque de cancer du sein change d'environ 17% [272].

En effet, dans les groupes des femmes qui ne sont pas encore ménopausées malgré leur âge avancé, le risque relatif est d'environ 1,4 par rapport à celles qui le sont [274, 283, 311].

Cette augmentation du risque a laissé Alexander et Roberts [311] suggérer que les tumeurs pré existantes, du fait qu'elles soient exposées à des taux élevés d'hormones en pré ménopause, peuvent se développer plus rapidement au moment de la ménopause.

Les risques accrus associés à un âge précoce de la ménarche et un âge tardif de la ménopause, suggèrent que plus l'exposition aux hormones sexuelles est longue pendant les années de reproduction plus le risque de cancer du sein est élevé [312].

Il est également possible que l'âge précoce des règles et l'âge tardif de la ménopause soient des facteurs de risque indépendants pour le cancer du sein.

Il serait difficile de séparer leurs effets indépendants de l'effet du nombre total d'années d'activité menstruelle, puisque celui-ci dépend des âges de la ménarche et de la ménopause.

Dans notre série, **84,11%** étaient ménopausées.

Ce résultat est proche de celui de Wu et al. [269] ainsi que Sanderson et al. [271] qui avaient obtenu respectivement 82,2% et 77,89% de taux de femmes ménopausées dans leurs études.

Dans notre étude l'âge moyen de la ménopause a été précisé et qui était de **49 ± 4** ans.

Les études similaires ne l'ont pas rapporté dans leurs résultats (Tableau 35).

Tableau 35: Comparaison des antécédents gynécologiques de nos patientes avec les études

Etudes	Age de ménarche (an) n (%)	Age à la première grossesse (an)	Contraception Oui/ Non	Ménopause
Esquinas et al. [268]	< 12 : 13(16,1%) 12-13 : 39(48,1%) >13 : 29 (35,8%)	24 ± 4,8	-	-
Sanderson et al. [271]	≤12 :99 (52,1%) 12-13 : 32 (16,84%) >13 : 58 (30,52%) Manquants : 1	<30 : 163 (85,78%) ≥30 : 14 (7,36%) Manquants : 13	123 (64,73%) 66 (34,73%) Manquants : 1	148 (77,89%) 38 (20%) Manquants : 4
Wu et al. [269]				74 (82,2%) 16 (17,8%)
Notre étude	12 ± 1,48	24 ± 6 15- 25 ans : 93 (69,4%) 26- 35 ans : 37 (27,6%) >35 ans : 4 (3%) Manquants :18	78 (52,35%) 74 (47,65%)	127 (84,11%) 25 (15,89%)

5.1.3.5 Allaitement

D'un autre côté, dans notre série, **71%** des patientes avaient allaité leurs enfants.

Dans la littérature, après une vaste étude internationale de cas-témoins ; publiée en 1970 [313], il était admis que l'absence d'allaitement n'avait aucun effet sur le risque du cancer du sein.

Toutefois, un résumé d'études venant après, a suggéré que l'allaitement maternel peut réduire le risque de cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans [287].

Après, plusieurs études cas-témoins ont révélé une diminution du risque du cancer du sein avec l'augmentation de la durée de l'allaitement [287-289, 295, 314].

D'autres résultats ont suggéré un faible effet protecteur et n'ont pas trouvé de tendance à la diminution du risque après augmentation de la durée de l'allaitement [281, 294, 315, 316].

En outre, certaines études [288, 314, 317] ont constaté que la réduction du risque se produit en cas d'allaitement maternel aussi bien chez les femmes ménopausées que chez les femmes préménopausées.

Aux états unis, l'évaluation des effets de l'allaitement maternel est difficile puisque seulement 5 % des femmes américaines ont allaité pendant au moins 24 mois [318].

Alors qu'en Chine, où plus de la moitié des femmes allaitent pendant au moins 3 ans, la plupart des données disponibles suggèrent que l'allaitement à très long terme est protecteur [289, 319].

En outre, la plupart des études n'ont pas pris en compte, le cas même dans notre série, le fait que les femmes utilisaient du lait maternisé en plus de l'allaitement maternel.

Si un effet protecteur existe, certains mécanismes ont été postulés.

L'allaitement pourrait avoir un effet protecteur en retardant le rétablissement de l'ovulation.

L'effet protecteur de l'allaitement pourrait également être lié à des modifications hormonales, telles que l'augmentation de la prolactine et la diminution de la production d'œstrogènes pendant la lactation [287, 314].

5.1.3.6 Récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux quant à eux, leur présence est à la fois un facteur pronostique et un élément prédictif de la réponse au traitement.

En effet, La présence ou la surexpression d'un ou de plusieurs récepteurs à savoir les RE, RP et HER2 rend le cancer du sein sensible aux traitements [193].

Dans la littérature, les deux études princeps à savoir l'étude du NSABP [194] et celle de McGuire [195] ont trouvé une différence de survie d'environ 10 % en faveur des cas où les récepteurs aux estrogènes sont positifs (RE+).

D'un autre côté, la méta-analyse d'Oxford [196] affirme que les patientes ayant des récepteurs négatifs ont une plus grande chimio sensibilité, et il existe une diminution de la mortalité plus importante après chimiothérapie adjuvante en cas de RH- ; état défini par l'absence de l'expression de RE et de RP.

106 de nos patientes (soit 69,7%) ont des RE alors que les RP sont négatifs chez 114 patientes (soit 75%).

D'autre part, chez 122 patientes de notre série (soit 80%), les récepteurs HER2 sont négatifs.

Ces résultats rejoignent ceux d'Esquinas et al. [268] (RH+ dans 66,2% sans précision pour les RE ou RP) et ceux de Shrauder et al.[8] pour les RE (77,1%).

L'étude des récepteurs dans les cancers du sein permet de prédire de l'efficacité des traitements par hormonothérapie. Ce sont des facteurs prédictifs.

Quant à l'HER2, dans notre étude, il est surexprimé dans 19,7 % ; ce qui nous rapproche de plusieurs études dont celle de Shrauder et al. [8] (Tableau 36).

Rappelons que le cancer du sein HER2 positif représente 15 à 20% des cancers du sein et cette fréquence augmente avec l'âge jeune de la découverte du cancer du sein ou en présence de cancers inflammatoires.

Le cancer du sein HER2+ est associé à un mauvais pronostic

Tableau 36: Comparaison des récepteurs hormonaux chez nos patientes avec les études

Etudes	Récepteurs hormonaux
Shrauder et al.[8]	RE-: 59 (22,9%) RE+: 199 (77,1%) RP-: 90 (34,9%) RP+: 168 (65,1%) HER2-: 187 (86,6%) HER2+: 29 (13,4%)
Esquinas et al.[268]	RH+, HER2-: 51 (66,2%) HER2+: 9 (11,9%) Triple négatif : 17 (22,1%)
Maskarinec et al.[270]	RE+ RP+: 528 (51%) RE- RP-: 126 (12%) RE+ RP- / RE- RP+: 103 (10%) Manquants : 256 (27%)
Notre étude	RE-: 46 (30,3%) RE+: 106 (69,7%) RP-: 114 (75%) RP+: 38 (25%) HER2- : 122 (80,3%) HER+ : 30 (19,7%)

5.1.3.7 Stades UICC

Pour le stade du cancer du sein de nos patientes, la majorité sont aux stades IIIA et IIIB de la classification pTNM avec respectivement 41,5% et 32,3%.

Nos résultats s'opposent tous à la littérature et aux études internationales menées sur le cancer du sein.

Effectivement, 88,8 % de nos patientes sont aux stades III-IV (IIIA : 41.5 %, IIIB : 32.3 %, IV : 15 %) contre 21.5 % au stade III et 78.4 % aux stades I et II pour Shrauder et al. [8] et 31% aux stades III-IV pour l'étude de Maskarinec et al. [270].

Ceci est probablement dû aux campagnes de sensibilisation et de dépistage très avancées en Allemagne et aux états unis.

Cette campagne est en cours d'évolution en Algérie et les stades I et II commencent à peine à apparaître dans certaines villes du pays (Tableau 37).

Tableau 37: Comparaison des stades UICC chez nos patientes avec les études

Etudes	Stades UICC
Shrauder et al.[8]	Stade 1 : 30 (11,5%) Stade 2 : 174 (66,9%) Stade 3 : 56 (21,5%)
Maskarinec et al.[270]	Stade 1-2 : 590 (58%) Stade 3-4 : 316 (31%) Manquants :107 (11%)
Notre étude	Stade IIA : 5 (3,3%) Stade IIB : 12 (7,9%) Stade IIIA : 63 (41,5%) Stade IIIB : 49 (32,3%) Stade IV : 23 (15%)

5.2 Association DT2 et cancer du sein

L'association cancer du sein et DT2 a fait l'objet de plusieurs enquêtes épidémiologiques.

Talamini a mené une étude cas-témoins multicentrique entre 1991 et 1994 dans six régions italiennes visant à chercher le risque de cancer du sein que pourraient induire des affections médicales [320].

L'étude a inclus 2569 cas de cancer du sein confirmés histologiquement (âge médian 55 ans avec une fourchette de 23 à 74 ans) et 2588 femmes témoins (âge médian 56 ans avec une fourchette de 20 à 74 ans).

Ces femmes témoins étaient admises pour d'autres motifs (pour 23 affections différentes) non liés à des facteurs de risque connus ou suspects de cancer du sein dans les mêmes hôpitaux que celles porteuses d'un cancer du sein.

Dans la plupart des cas, aucun lien n'a été trouvé.

Cependant, les antécédents de diabète sucré étaient associés à un risque accru de 40 % (OR = 1,4, IC à 95 % : 1,0-1,8).

L'association avec le diabète semblait limitée aux femmes ménopausées (Tableau 38) [320]

Tableau 38: Odds ratios (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC) du cancer du sein en fonction des antécédents de certaines pathologies selon l'état ménopausique [320]

Condition/ procédure	Cases controls	OR (95% CI)	Cases-Controls	OR (95% CI)	OR(95%CI)
Diabetes mellitus	11:11	0.9 (0.4-2.0)	106:88	1.5 (1.1-2.0)	1.4 (1.0-1.8)
Hypertension (any time)	86:62	1.2 (0.9-1.8)	439:470	1.0 (0.9-1.2)	1.1 (0.9-1.3)
Hypertension in pregnancy	13:8	1.4 (0.6-3.4)	15:8	2.3 (1.0-5.4)	1.8 (1.0-3.4)
Hyperlipidaemia	91:57	1.4 (1.0—2.0)	367:393	1.0 (0.9-1.2)	1.1 (0.9—1.2)
Gallstones	66:73	0.8 (0.5-1.1)	2M:296	0.9 (0.8-1.1)	0.9(0.8-1.1)
Allergy	104:92	0.9 (0.7-1.3)	174:153	1.3 (1.0-1.6)	1.1 (0.9-1.3)
Oesophagitis	10:6	1.1 (0.4-3.0)	18:17	1.2 (0.6-2.4)	1.1 (0.6-2.0)
Gastroduodenal ulcer	47:34	1.1 (0.7—1.8)	95:95	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.9-1.4)
Intestinal poliposis	4:3	0.8 (0.2—3.9)	13:16	0.9 (0.4-1.9)	0.9 (0.5-1.8)
Breast nodule (fibroadenoma)	65:33	1.6 (1.0-2.5)	107:96	1.2 (0.9-1.6)	1.3 (1.0-1.7)
Fibrocystic mastopathy	75:50	1.1 (0.7—1.6)	71:56	1.4 (0.9-2.0)	1.2 (0.9-1.6)
Previous breast biopsies	21:13	1.3 (0.8-2.6)	23:17	1.4 (0.8-2.7)	1.3 (0.8-2.1)
Thyroid nodule (adenoma)	20:39	0.4 (0.2—0.7)	56:74	0.9 (0.6—1.2) [•]	0.7 (0.5-0.9)
Goitre	11:7	1.3 (0.4-4)	25:29	0.9 (0.5-1.6)	1.0 (0.6—1.6)
Hyperthyroidism	25:20	0.8 (0.5-1.5)	45:45	1.1 (0.7—1.7)	1.0(0.7—1.4)
Hypothyroidism	5:7	0.7 (0.2—2.2)	13:18	0.7 (0.3-1.4)	0.6 (0.3-1.2)
Any benign thyroid diseases	69:70	0.7 (0.5-1.1)	151:173	0.9 (0.7—1.2)	0.9 (0.7—1.1)
Uterine leiomyomas	85:68	1.0 (0.7-1.3)	260:311	0.9 (0.7—1.1)	0.9 (0.8-1.1)
Endometriosis	5:7	0.6 (0.2—1.8)	18:14	1.6 (0.8—3.2)	1.1 (0.6-2.0)
Ovariancysts	41:51	0.7 (0.4-1.0)	78:130	0.6 (0.5-0.8)	0.6(0.5-0.8)
Pelvic inflammatory disease	16:12	1.2 (0.5-2.6)	19:24	0.9 (0.5—1.6)	0.9 (0.6—1.5)
Stein—Leventhal syndrome	8:8	1.0 (0.4-2.8)	6:8	0.8 (0.3-2.4)	0.8 (0.4-1.7)
Physician-diagnosed subfertility	28:32	0.8 (0.5—1.4)	41:38	1.1 (0.7—1.8)	0.9 (0.7—1.3)

• $P < 0.03$.

Par ailleurs, Larson et al. avaient réalisé une méta-analyse d'études cas-témoins et de cohortes pour évaluer les preuves de l'association entre le diabète et le risque de cancer du sein [3].

En totalité, 20 études (5 études cas-témoins et 15 études de cohorte) avaient rapporté des estimations du risque relatif (RR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95% pour la relation entre le diabète (principalement le DT2) et l'incidence du cancer du sein.

L'analyse des 20 études a montré que les femmes diabétiques présentaient une augmentation statistiquement significative de 20 % du risque de cancer du sein (RR, 1,20 ; IC à 95 %, 1,12-1,28).

Les estimations étaient similaires pour les études cas-témoins (RR, 1,18 ; IC à 95 %, 1,05-1,32) et les études de cohorte (RR, 1,20 ; IC à 95 %, 1,11-1,30) (Figure 16).

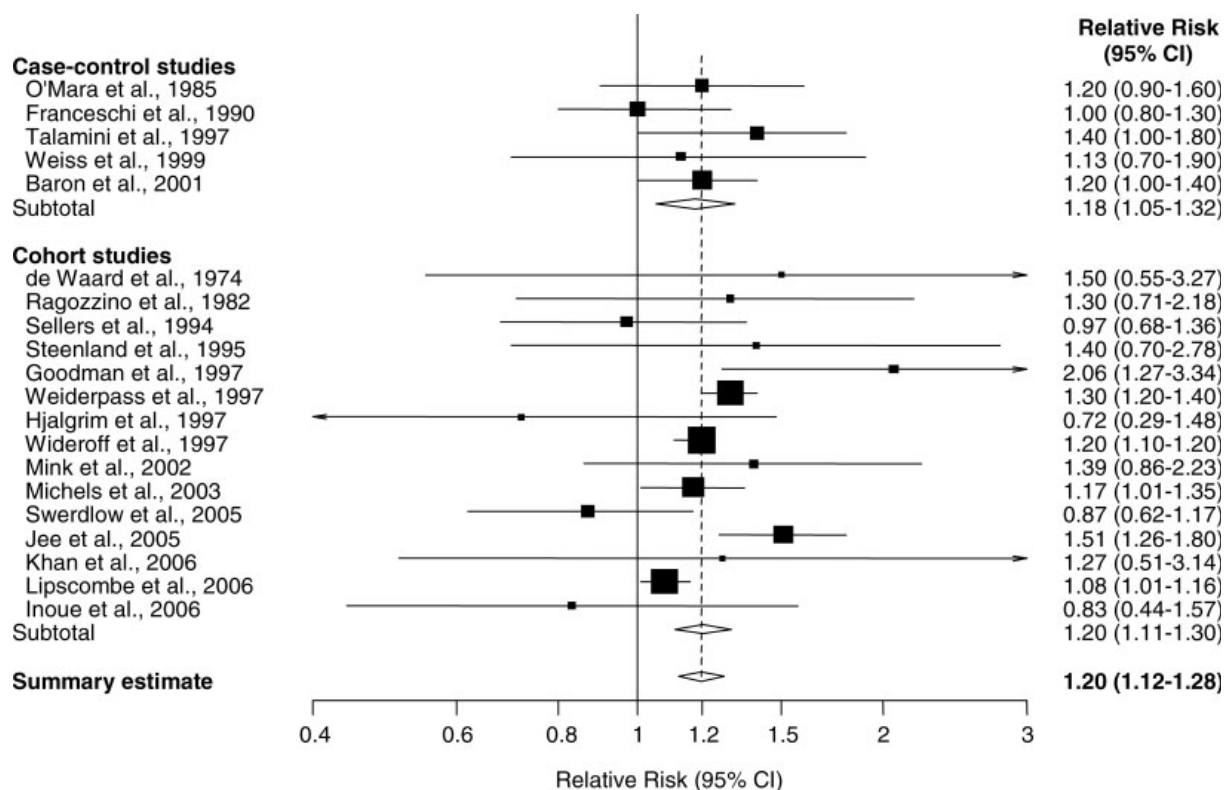


Figure 15: Risques relatifs de l'association diabète cancer du sein dans les études cas-témoins et de cohorte [3]

D'un autre côté, Wolf et al. (Etats unis, 2005) avaient trouvé que jusqu'à 16 % des patientes atteintes d'un cancer du sein étaient diabétiques [137].

Dans la littérature, plusieurs études sont retrouvées parmi lesquelles 22 études dont 4 cohortes prospectives, 11 cohortes rétrospectives et 7 études cas/témoins traitant l'association entre CS et DT2 [18].

Parmi celles-ci, l'étude de Michels et al. [321] qui a évalué de manière prospective l'association entre le DT2 et l'incidence du cancer du sein invasif dans le cadre de la Nurses' Health Study.

Un total de 116 488 infirmières âgées de 30 à 55 ans sans antécédents de DT2 ou de cancer ont été suivies de 1976 jusqu'à 1998, soit sur une durée de 22 ans.

Ils ont abouti aux résultats suivants : 113 573 non diabétiques dont 5403(soit 4,75%) ont eu un CS et 2913 diabétiques dont 202 ont eu un CS (soit 6,93%).

De ce fait, les femmes atteintes de DT2 présentaient une incidence légèrement élevée de cancer du sein (avec un rapport de risque [RR] 1,17 ; IC à 95 % 1,01-1,35) par rapport aux femmes non diabétiques.

Parmi les 22 études sélectionnées, on a extrait 7 études, 2 cohortes rétrospectives et 5 études cas/témoins dont les résultats de la fréquence de l'association varient de 3,04% [322] à 24,73% [271].

En effet, l'étude de Jung et al. dont le but était d'estimer l'effet des affections médicales chez les coréennes dont l'âge moyen était de 48 ans, sur le risque de cancer du sein dans une étude cas-témoins qui s'est déroulée entre 2001 et 2007.

Les cas étaient 3242 femmes avec un cancer du sein confirmé histologiquement dans deux grands hôpitaux interrogés et les témoins étaient 1818 femmes admises dans l'un ou l'autre de ces deux hôpitaux pour une pathologie autre que néoplasique.

Ils avaient confirmé la présence d'un diabète sucré chez 100 femmes sur les 3242 (soit 3,04%) avec cancer du sein contre 34 sur les 1818 témoins (soit 1,87%) [322].

Quant à l'étude de Shrauder et al., une cohorte réalisée en Allemagne entre 1993 et 2008, se composant de 4 056 patientes atteintes d'un cancer du sein primaire, dont le but était de comparer la survie globale, la survie sans métastase à distance et la survie sans récurrence locale entre les patientes atteintes d'un cancer du sein avec et sans diabète.

Sur les 4056 patientes atteintes de cancer du sein, 276 (soit 6,8%) étaient diabétiques [8].

De même, Jordan et al. avaient fait une étude cas- témoins en Thaïlande, de durée non définie, visant à évaluer les principaux facteurs de risque du cancer du sein dans ce pays. Cette étude, en utilisant les données du questionnaire de base d'une étude de cohorte nationale d'étudiants de l'Université de Thaïlande, a sélectionné 43 femmes porteuses d'un cancer du sein et 860 témoins sélectionnés parmi les 47271 participantes de la cohorte.

Sur les 43 cas, 3 étaient diabétiques (soit 6,97%) [323].

Wu et al. avaient aussi mené une étude cas-témoins dont le but était de connaître le rôle du diabète dans l'étiologie du cancer du sein chez 1224 Américaines d'origine asiatique âgées entre 25 et 74 ans et ceci au moment du diagnostic du cancer du sein au cours de la période de janvier 1995 à décembre 2001. Pour les témoins, 1148 femmes de même âge et origine ethnique ont été recrutées.

48 sur les 1148 témoins (soit 4,18%) étaient diabétiques contre 90 sur les 1224 (soit 7,4%) [269].

De leur côté, Esquinas et al. ont mené une étude multi cas-contrôle basée en Espagne qui s'est déroulée entre 2008 et 2013 et à partir de laquelle 916 cas de cancer du sein confirmé histologiquement étaient recrutés dont 81 DT2 (soit 8,84%) dans 23 hôpitaux publics [268].

Par ailleurs, au Canada, Lipscombe et al. avaient comparé l'incidence du diabète chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, âgées de 55 ans ou plus, de 1996 à 2008 avec celle des femmes sans cancer du sein de même âge.

Les résultats étaient que sur 24 976 patientes avec un cancer du sein, 2440 (soit 9,7%) étaient diabétiques [324].

De même, l'étude cas-témoins de Sanderson et al. chez des femmes hispaniques âgées de 30 à 79 ans, résidant à la frontière entre le Texas et le Mexique et de 2003 et 2008, avait trouvé 190 femmes porteuses d'un cancer du sein parmi lesquelles 47 diabétiques de type 2. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'association entre le diabète et le cancer du sein et si l'activité physique modifiait l'effet du diabète sur le cancer du sein et ceci sur une durée allant de 2003 à 2008 [271].

Nous avons rajouté aux 7 études celle de Wolf et al. qui avaient réalisé une méta analyse de 6 cohortes dont l'une aux états unis qui avait comme objectif d'évaluer l'effet de l'âge et des morbidités sur le cancer du sein post ménopausique et ceci sur une période de quatre ans.

Sur les 1800 femmes atteintes de cancer du sein, 288 (soit 16%) étaient diabétiques [137].

Ainsi qu'une étude très récente publiée en 2018, celle de Maskarinec et al. qui avaient mené une étude de cohorte dont l'objectif était d'examiner l'association entre le DT2 et la survie des patientes atteintes d'un CS [270].

Au cours de cette étude, le recrutement a été réalisé entre 1993-1996 et 2013.

7570 cas de CS ont été identifiés par les registres du cancer SEER à Hawaï et en Californie.

Parallèlement, le DT2 diagnostiqué avant le cancer du sein a été déterminé chez 1013 femmes (soit 13,38%) à partir de déclarations volontaires et confirmé par des sources de données administratives (Tableau 39).

Tableau 39: Comparaison de la fréquence de l'association DT2 et cancer du sein dans notre série avec les autres études

Pays et période de suivi	Auteur, références	année,	Nombre de cancer du sein	Cancer du sein et DT2	Fréquence
Corée 2001 à 2007	Jung et al. 2013 [322]		3282	100	3,04%
Allemagne 1993 à 2008	Shrauder et al. 2010[8]		4056	276	6,80%
Thaïlande Durée non définie	Jordan et al. 2009[323]		43	03	6,97%
Etats unis 1995 à 2001	Wu et al. 2007[269]		1224	90	7,4%
Espagne 2008 à 2013	Esquinas et al. 2016[268]		916	81	8,84%
Canada 1996 à 2008	Lipscombe et al. 2012[324]		24976	2440	9,76%
Californie et Hawaï 1993 à 1996 et 2013	Maskarinec et al. 2018[270]		7570	1013	13,38%
Etats unis 1992 à 1995	Wolf et al. 2005[137]		1800	288	16%
Etats unis 2003 à 2008	Sanderson et al. 2010[271]		190	47	24,73%
Notre étude : Constantine Algérie			901	152	17%

En comparant avec les 9 études, nos résultats sont presque identiques à ceux de Wolf [[137](#)] (16%) et se rapprochent de ceux de Maskarinec [[270](#)] (13,38%).

Sanderson [[271](#)] affiche le résultat le plus grand de l'association du DT2 et CS avec un pourcentage de 24,73% (Figure 17)

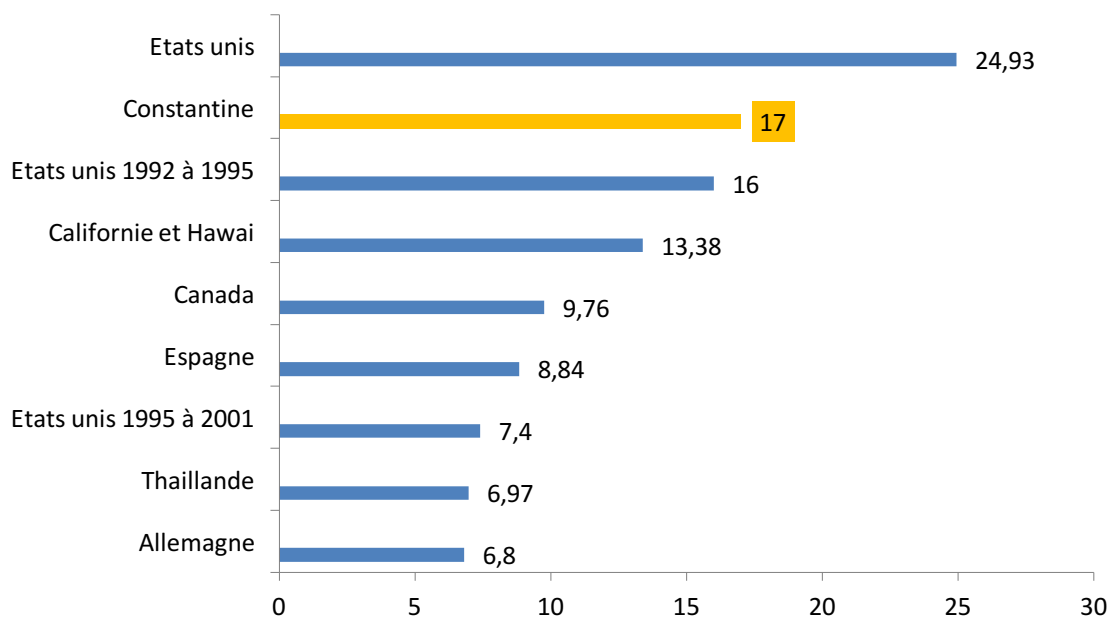


Figure 16: Comparaison de la fréquence de l'association DT2 et cancer du sein dans notre série avec les autres études

Cependant, nous n'avons pas trouvé d'études arabes sur la fréquence de cette association à part un travail de DESM effectué par S. Hannat dont le but était d'étudier l'association du DT2 et tous les cancers dans la wilaya de Sétif.

Celle-ci a trouvé 16 cas de cancer de sein chez les femmes diabétiques de type 2 porteuses d'un cancer dont le nombre était de 75, soit une proportion de 21,33%.

5.3 Facteurs de risque en commun entre DT2 et cancer du sein

5.3.1 L'âge

Les patientes de notre série âgées de plus de 50 ans représentaient **93%**.

C'est la catégorie d'âge où les femmes sont plutôt ménopausées ou en péri-ménopause.

Notre résultat est soutenu par celui de Mickels et al. qui avaient mené sur une durée de 20 ans une étude prospective dans le cadre de la Nurses' Health Study. En effet, l'analyse des résultats avait suggéré une augmentation du risque du CS chez les patientes ménopausées contrairement aux non ménopausées.

Cette association était apparente chez les femmes post-ménopausées (1,16 ; 0,98-1,62) mais pas chez les femmes pré-ménopausées (0,83 ; 0,48 -1,42) [321].

De même, Dankner et al. qui avaient réalisé une large cohorte en Israël sur une période allant de 2002 à 2012, avaient également retrouvé de leur côté un risque accru de cancer du sein chez des patientes diabétiques de type 2 ménopausées [325].

L'âge moyen des patientes de notre série est de **64 ans ± 10**.

Ce résultat se rapproche de celui de de Mascarinec et al. [270] qui rapporte un âge moyen de 60 ans et demi et similaire à celui retrouvé par Wolf et al. [137] dont l'âge moyen est de 64,9 ans ± 10 et de celui de l'étude de Cleveland et al. (63,6 ans) [326].

Cette dernière étude a évalué l'effet du diabète sur l'incidence du cancer du sein et sa mortalité dans le cadre du Long Island Breast Cancer Study Project (LIBCSP) et qui a compris 1447 cas de cancer du sein et 1453 témoins en Islande et ceci sur une période de 5 ans.

Les conclusions tirées en sont que les femmes ménopausées atteintes de diabète avaient un risque accru de développer un cancer du sein [OR = 1,35 ; intervalle de confiance (IC) de 95 % = 0,99-1,85] [326].

Par ailleurs, le travail de S. Hannat à Sétif, a abouti à des résultats proches des nôtres.

En effet, les patientes de sa série âgées de plus de 50 ans représentaient 75% avec un âge moyen de 61 ans ± 12,5. (Tableau 40).

Tableau 40: Comparaison de la moyenne d'âge des patientes de notre série par rapport aux données de la littérature

Etudes	Age moyen (ans)
Cleveland et al.[326] Islande	63,5
Wolf et al.[137] Israël	64,9 ± 10
Mascarinec et al.[270] Hawaii et Californie	60,5
S.Hannat Sétif (Algérie)	61 ± 12,5
Notre étude Constantine (Algérie)	64 ± 10

5.3.1.1 Age de découverte du DT2

Le diabète a été découvert chez nos patientes à un âge moyen de 53 ± 10 ans.

Nos résultats se rapprochent de ceux de Cleveland et al. [326] et de Maskarinec et al. [270] avec un âge moyen respectivement de 55 ans et 62 ans.

De même pour l'étude de Hannat à Sétif qui a trouvé un âge moyen de $52 \pm 7,5$ ans.

Quant à Sanderson et al. [271], il a utilisé comme limite un âge de 35 ans, trouvant ainsi 44 sur les 47 patientes ayant un DT2 et un cancer du sein avaient un âge \geq à 35 ans.

Ainsi que celle d'Esquimas et al. [268] qui a trouvé sur 45 patientes ayant un DT2 et cancer du sein, 24 sont devenues diabétiques à un âge $>$ à 45 ans.

5.3.1.2 Age de découverte du cancer du sein

L'âge moyen de nos patientes lors de la découverte de leurs cancers est de 62 ± 10 ans, résultat concordant avec celui retrouvé par Hannat à Sétif de 60 ± 11 ans.

Quant à Maskarinec et al., ils avaient trouvé un âge moyen de diagnostic du cancer du sein à 70 ans et demi [270].

Cleveland et al. avaient utilisé comme référence l'âge de 65 ans et avaient trouvé que sur 121, 71 (58,7%) patientes avaient eu le cancer du sein à un âge \geq à 65 ans [326]. (Tableau 41).

Tableau 41: Comparaison de l'âge de découverte du DT2 et cancer du sein dans la littérature

Études	Age de découverte du DT2 (an)	Age de découverte du cancer du sein (an)
Cleveland et al. [326]	55	≥ 65
Maskarinec et al. [270]	62	70 et demi
Sanderson et al. [271]	≥ 35	
Esquinas et al. [268]	>45	
Hannat (Sétif)	$52 \pm 7,5$	60 ± 11
Notre étude	53 ± 10	62 ± 10

En analyse bivariée, nous constatons que les moyennes d'âge du DT2 et du cancer du sein chez nos patientes se rapprochent (moyenne d'erreur standard nulle) (Tableau 42).

Tableau 42: Comparaison des moyennes d'âge du DT2 et du cancer du sein dans notre étude

Statistiques des échantillons appariés					
		Moyenne	N	Ecart type	Moyenne erreur standard
	AGE DECOUVERTE DIABETE	53,03	151	9,750	,793
	AGE DECOUVERTE CANCER	62,19	151	10,299	,838
Corrélations des échantillons appariés					
		N	Corrélation	Sig.	
	AGE DECOUVERTE DIABETE & AGE DECOUVERTE CANCER	151	,653	,000	

5.3.2 BMI

L'association obésité-cancer du sein-DT2 est complexe. Il semble qu'elle soit influencée par le statut ménopausique.

Plusieurs études témoignent que l'obésité et le surpoids augmentent le risque du cancer du sein après la ménopause [321, 325, 326].

En outre, Huang et al. avaient confirmé l'association entre le BMI et le risque de cancer du sein post-ménopausique et ceci a été observé chez les non utilisatrices du traitement hormonal substitutif.

Cependant, l'obésité est inversement corrélée à ce risque avant la ménopause [327].

Quant au BMI des patientes de notre série dont l'âge moyen était de 64 ans, 82% dépassait la valeur normale avec : 44% sont en surpoids, 37,5% avec un BMI supérieur à 30 kg/ m² alors que seulement 18,5% avaient un poids normal.

Pour le BMI normal, nous avons trouvé 18% des femmes appartenant à cette catégorie.

Nos résultats se rapprochent de ceux de Mascarinec et al.[270] et Esquinas et al.[268].

Ce n'est pas le cas de Wu [269] et Jordan [323] dont les résultats étaient de 54,4% et 72% respectivement.

Rappelons que Wu et al.[269] ont pris des femmes américaines d'origine asiatique et que Jordan et al. [323] des thaïlandaises.

31% des femmes de la série de Hannat à Sétif avaient un BMI normal.

D'autre part, 44% de nos patientes sont en surpoids, résultat presque semblable à celui de Wu et al. [269] qui affichent 45,5% de patientes en surpoids.

Concernant Hannat, les patientes de sa série étaient en surpoids dans 56% des cas

37,5% de nos patientes sont obèses.

Un résultat réconforté par celui de Shrauder et al. [8] qui rapportent un pourcentage de patientes obèses de 42,1%.

Pour Hannat, seulement 13% étaient obèses.

Nos résultats laissent suggérer que le surpoids et l'état ménopausique devraient être considérés comme des facteurs de risque du cancer du sein chez la femme diabétique de type 2 dans la wilaya de Constantine. (Tableau 43).

Tableau 43: Comparaison du BMI de nos patientes avec celui des études

Études	Total des patientes (n)	BMI (kg/m ²) < 25	BMI 25- 30	BMI >30
Wu et al.2007 [269]	90	49 (54,4%)	>25 41 (45,5%)	
Jordan et al.2009 [323]	42	30 (72%)	≥25 12 (28%)	
Shrauder et al.2011 [8]	254	68 (24,6%)	92 (33,3%)	94 (42,1 %)
Esquinas et al.2016 [268]	81	14 (17,3%)	29 (35,8%)	38 (46,9%)
Mascarinec et al.2019 [270]	1013	180 (18%)	357 (35%)	476 (47%)
Hannat	16	5 (31%)	9 (56%)	2 (13%)
Notre étude	152	28 (18,5%)	67 (44%)	57 (37,5%)

5.3.3 Tour de taille

Nous avons obtenu une moyenne de tour de taille dans notre population de 99,8 cm sachant que celui-ci dépasse 88 cm chez 86,5% d'entre elles.

Lee et al. avaient mené une grande étude de cohorte asiatique de 2009 à 2015 et qui a indiqué que le tour de taille peut prédire un risque accru de cancer du sein pré ménopausique mieux que le BMI, alors qu'il n'est pas supérieur à ce dernier comme indicateur du risque de cancer du sein post-ménopausique [328].

D'un autre côté, l'étude américaine de kabat et al. a examiné l'association des critères définissant le syndrome métabolique avec le risque de cancer du sein post ménopausique dans une analyse prospective d'une cohorte de femmes ménopausées [329].

L'étude s'est basée sur la définition du syndrome métabolique de la NCEP ATP III [253].

Après 15 ans de suivi, 1176 cas de cancer du sein invasif étaient diagnostiqués chez des femmes ayant un syndrome métabolique.

L'obésité, en dehors de tout déséquilibre glycémique, était associée à un risque accru de cancer du sein. En effet, le risque était multiplié par 1,7 (IC 95 % : 1,1 à 2,5).

Wang et al. [330] avaient mené de leur côté une étude cas-témoins comprenant 123 femmes atteintes d'un cancer du sein et 369 témoins. Les 492 cas-témoins ont été sélectionnés à partir d'une enquête épidémiologique antérieure portant sur 122058 femmes de l'est de la Chine.

Ils avaient constaté des différences significatives entre le groupe de cas et le groupe témoin en ce qui concerne le tour de taille et le BMI. (OR = 1,58, IC 95% ; 1,14 à 2,19).

De même, une différence significative a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne le BMI pour les femmes ménopausées et une différence significative en ce qui concerne le tour de taille pour les femmes pré ménopausées.

En effet, concernant le tour de taille, 66 sur les 123 femmes (soit 53,7%) ayant un cancer du sein, avaient un tour de taille \geq à 80 cm et selon le statut ménopausique, 29 (soit 49.2%) des femmes sont en pré ménopause et 37 (soit 57.8%) sont ménopausées ($p= 0,007$).

Par ailleurs, une autre analyse par Stoll de six études de cohorte examinant l'association entre le risque de cancer du sein et l'obésité androïde, une étude qui avait concerné la tomodensitométrie abdominale chez des femmes non obèses [98]. Celle-ci a montré que la graisse viscérale augmentait progressivement après la mi-vingtaine, mais que les signes de l'IR n'étaient présents qu'après l'âge de 60 ans [331].

L'étude iranienne menée par Hajjani et al. avait porté sur le rôle du BMI et du tour de taille comme biomarqueurs prédictifs du risque du cancer du sein chez les femmes iraniennes [332].

Il s'agissait d'une étude cas-témoins portant sur 100 nouveaux cas de cancer du sein confirmés histologiquement et de 200 témoins. Dans cette étude, il existait une différence significative dans la moyenne du poids, du BMI et du tour de taille entre les patientes et les témoins chez les femmes pré et post-ménopausées ($p < 0,001$).

Après ajustement du BMI, il n'y avait plus d'association entre le tour de taille et le cancer du sein chez les femmes iraniennes pré et post ménopausées avec OR à 0,79 (IC 95 % : 0,74-0,84) concernant le BMI et un OR à 0,68 (IC 95 % : 0,61-0,74) pour le tour de taille.

Les différentes études n'avaient pas abordé la fiabilité et la validité de la mesure du tour de taille et n'avaient pas précisé qui les avait effectuées.

En outre, même parmi les études qui avaient fourni des détails sur la mesure, les méthodes utilisées variaient considérablement.

Par exemple, certaines avaient mesuré le tour de taille à 2-2,5 cm au-dessus de l'ombilic ou à la hauteur de l'ombilic, tandis que d'autres l'avaient mesuré à la partie la plus étroite du tronc, plutôt qu'au niveau de l'ombilic [333].

5.3.4 Sédentarité

Plusieurs études menées dans le monde ont observé une réduction de 30 à 40% du risque de cancer du sein chez les femmes qui étaient les plus actives physiquement [334-340].

Et comme l'activité physique est connue pour réduire le risque du cancer du sein [341] et du diabète [342], l'hypothèse émise était que l'activité physique modifierait également l'effet du diabète sur le cancer du sein [271].

Dans notre étude, nous avons observé que 119 de nos patientes (soit 78,29%) pratiquaient une activité physique moins de 5 heures par semaine.

Sanderson [271] a évalué si l'activité physique modifiait le risque d'un cancer du sein chez les femmes hispaniques diabétiques de type 2.

Rappelons qu'il s'agissait d'une étude cas-témoins chez des femmes hispaniques âgées de 30 à 79 ans, réalisée entre 2003 et 2008. 190 de femmes avec cancer du sein parmi lesquelles 47 diabétiques de type 2 et 979 témoins ont été étudiés.

Les femmes diabétiques dans le groupe des témoins qui faisaient de l'exercice physique, présentaient un risque de cancer du sein significativement réduit (OR 0,41, IC à 95 % : 0,21-0,83).

Pour Cleveland et al., 61,9% des patientes pratiquaient une activité physique régulière \geq à 3 heures par semaine [326].

Quant à l'étude de Jordan et al. [323] dont les femmes étaient principalement pré ménopausées, 28 des 43 patientes (soit 65%) regardaient la télévision ou utilisaient leurs ordinateurs moins de 2heures par jour (OR = 0,7, IC 95 % 0,3-1,3) et 23 (soit 53%) faisaient peu d'activités ménagères (OR= 0,9, IC 95 % 0,5-1,8).

De ce fait, l'étude n'avait pas pu établir une relation entre l'activité physique ou la sédentarité et le risque de cancer du sein.

En plus, l'étude a pris des femmes plus jeunes alors que la plupart des études avaient conclu que l'activité physique réduisait le risque de cancer du sein post-ménopausique uniquement [343].

D'un autre côté, une méta-analyse de Larsson et al., avait trouvé des risques relatifs presque identiques chez les femmes qui faisaient de l'exercice (risque relatif [RR] 1,16) et celles qui n'en faisaient pas (RR 1,20) [3].

Par ailleurs, Wu et al., avait utilisé le nombre d'années d'activité physique régulière d'au moins une heure par semaine comme variable étudiant la sédentarité et avait trouvé les résultats suivants : Sur les 90 patientes, 21 (soit 23,33%) avaient un maximum de quatre ans d'activité physique, 25 (soit 27,8%) entre 5 et 9 ans, 28 (soit 31,1%) entre 10 et 19 ans et 16 (soit 17,8%) plus de 20 ans [269] ($p=0,004$).

5.4 Impact du diabète sur le cancer du sein :

5.4.1 Durée d'évolution du DT2

Zhou et al. en 2010 qui avaient analysé l'association du diabète et la mortalité par cancer, avaient déclaré qu'aucune explication ne pourrait être donnée d'une façon claire et qu'il n'y avait pas d'association cohérente entre les années depuis le diagnostic du diabète et le risque d'avoir un cancer du sein [180].

Aussi, l'étude danoise qui a basé sa recherche sur les registres de diabète et de cancer, n'a trouvé aucune relation entre la durée du diabète et le risque du cancer du sein [344].

D'autre part, plusieurs études avaient montré que la présence d'un DT2 précédant le diagnostic d'un cancer du sein réduisait la survie de ces femmes [345-348].

Nous avons calculé la durée d'évolution du DT2 comme étant le temps entre la première déclaration de la date du DT2 lors du questionnaire et le diagnostic du cancer du sein.

Ainsi, nous avons obtenu un résultat de moins de dix ans chez 81 de nos patientes (soit 53,64%) avec une durée moyenne d'évolution de $11,05 \pm 8,26$ ans.

Une durée supérieure à celle de Maskarinec et al [270], Esquinas et al [268] ainsi que Cleveland et al [326] qui ont obtenu des résultats respectivement de 8 ans et demi $\pm 5,3$ ans, 8,73 ans et 7 ans.

Pour Maskarinec et al.[270], rappelons qu'il s'agit d'une étude qui a été faite dans le but d'évaluer l'impact du DT2 sur le pronostic du cancer du sein, ils sont arrivés au résultat suivant :

Les femmes atteintes de DT2 et cancer du sein n'ont pas connu une plus grande mortalité (HR 0,84 ; IC à 95 % 0,65-1,09) que celles sans DT2.

En revanche, la mortalité toutes causes confondues n'était élevée avec le DT2 que chez les femmes ayant un DT2 évoluant depuis plus de 7 ans (HR 1,27 ; 95% CI 1,07-1,49).

Ils ont constaté qu'une mortalité élevée, toutes causes confondues, avec des tumeurs localisées et une durée plus longue du DT2 peut être attribuée à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires, de maladies rénales et d'autres complications [349, 350].

L'étude de Hannat a trouvé une durée d'évolution du diabète de $7,38 \pm 5,5$ ans (Tableau 44).

Tableau 44: Comparaison de la durée d'évolution du DT2 de notre série avec les études

Etudes	Durée moyenne d'évolution du diabète (ans)
Maskarinec et al.	$8,5 \pm 5,3$
Esquinas et al.	8,73
Cleveland et al.	7
Hannat (sétif)	$7,38 \pm 5,5$
Notre étude	$11,05 \pm 8,26$

5.4.2 Déséquilibre glycémique

La possibilité d'un lien de cause à effet entre un déséquilibre glycémique et le cancer a été initialement soulevée par Marble et al. dans le cadre de l'étude sur le cancer du sein déjà au cours de la première moitié du 20^{ème} siècle [351].

Depuis, plusieurs études avaient étudié les mécanismes étiologiques possibles de cette association en démontrant le rôle d'une hyperglycémie dans la promotion et la progression du cancer [352-355].

Certains auteurs avaient rapporté un effet direct de la glycémie sur l'initiation, la prolifération, la migration et l'invasion du cancer [356] et de nombreuses recherches s'intéressent actuellement sur un lien de causalité entre l'intolérance au glucose / DT2 et le cancer du sein [357-361].

Nos résultats avaient révélé que sur les 145 patientes qui avaient ramené leur Hba1c, 61,38% d'entre elles avaient une valeur supérieure à 7%, témoin du déséquilibre de nos patientes ; comparativement aux autres études qui avaient pris en considération le taux d'Hba1c de leurs patientes et qui avaient affiché des résultats différents aux nôtres.

En effet, le pourcentage de leurs patientes diabétiques de type 2 ayant un cancer du sein qui avaient une Hba1c supérieure à 7% était respectivement de 49,2% pour l'étude Women's Healthy Eating and Living (WHEAL) [178] et 46,9% pour Chang et al [192] (Tableau 45).

Dans la série de Hannat, l'équilibre glycémique n'a pas pu être exploité.

Tableau 45: Comparaison du taux d'Hba1c de nos patientes avec celui des études

Etudes	Hba1c		Valeur p
	< 7% n (%)	≥ 7% n (%)	
WHEAL[178]	94 (50,8%)	91 (49,2%)	< 0,001
Chang et al.[192]	77 (53,1%)	68 (46,9%)	< 0,01
Notre étude	56 (38,6%)	89 (61,4%)	< 0,001

WHEAL: Women's Healthy Eating and Living

A noter que jusqu'à présent, peu d'études avaient examiné la relation entre les taux d'Hba1c et le pronostic du cancer du sein.

Nous ne savons pas non plus comment l'impact du contrôle de la glycémie, reflété par les niveaux de l'HbA1c, pourrait affecter le pronostic du cancer du sein.

L'étude Women's Healthy Eating and Living [178] a été la première à évaluer l'association entre le niveau de l'Hba1c et le pronostic du cancer chez les patients atteints de diabète.

Dans cette étude, le risque de mortalité toutes causes confondues était deux fois plus élevé chez les femmes porteuses d'un cancer du sein présentant un taux d'HbA1c ≥ à 7,0 %.

En effet, des échantillons de sang conservé de l'étude ont été utilisés pour mesurer l'HbA1c chez 3003 patientes ayant survécu à leur cancer du sein (âge du diagnostic variait entre 28 et 70 ans) et ceci sur une période de 7,3 ans pour l'évolution de leur cancer et de 10,3 ans pour la mortalité toutes causes confondues.

Seulement, 5,8 % avaient un diabète sucré (défini par un taux d'HbA1C ≥ à 6,5 %).

Ils avaient constaté une augmentation de 30 % du risque de décès pour un taux d'HbA1c ≥ 7%.

Ce risque accru semblait être dû à un diabète déjà diagnostiqué plutôt qu'à un diabète nouvellement diagnostiqué.

Quant à l'étude de cohorte de Jousheghany et al. qui avait pris des afro-américaines de plus de 18 ans et dont le diagnostic du cancer du sein avait été posé entre 2001 et 2009, avait utilisé le statut de contrôle glycémique pour générer deux groupes de patients (HbA1c < à 6,5 % et ≥ à 6,5 %) et avait examiné les associations entre la valeur de l'HbA1c et la mortalité chez les femmes atteintes du cancer du sein [362].

Les résultats de cette étude avaient montré que le groupe ayant une HbA1C le plus élevé avait un taux de mortalité plus élevé mais non significativement différent que le groupe à faible taux d'HbA1c. (HR = 2,6, 95% IC : 0,26 à 25,0), $p = 0,4$.

Cependant, en raison des limites de la base de données de l'étude, l'ajustement des facteurs pronostiques et l'analyse des données de survie spécifiques au cancer n'ont pas pu être effectués.

D'un autre côté, l'étude de Chang et al., qui comprenait 2812 patientes atteintes d'un cancer du sein dont 145 étaient des diabétiques de type 2, avait utilisé un taux d'HbA1c à 7% comme taux reflétant un bon équilibre et avait trouvé qu'un taux > à 9 % chez les femmes de la Colombie-Britannique était associé à un risque 3,65 fois plus élevé (95 %, IC 1,13-11,82), $p < 0,001$ de mortalité toutes causes confondues [192].

Toutefois, pour le groupe avec une HbA1c entre 7 et 9 %, seule la mortalité spécifique au cancer a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe non diabétique après contrôle des facteurs de confusion.

Ils avaient suggéré que les patientes diabétiques de type 2 atteintes d'un cancer du sein devraient maintenir un bon contrôle de la glycémie afin de réduire le risque de mortalité lié à cette néoplasie.

A l'opposé, Boursi et al., dans leur étude de cohorte rétrospective, avaient utilisé une seule mesure de l'HbA1C comme variable au moment du diagnostic et avaient indiqué qu'il n'y avait pas d'association entre le taux de l'HbA1C et la mortalité toutes causes confondues chez les patientes atteintes de cancer du sein et ceci quel que soit son stade (HR 1.00, 95%CI 0.96-1.04), $p < 0,05$ [179].

Ils avaient conclu que le faible taux de survie des patientes atteintes de cancer au stade 4 ait pu compromettre l'effet de l'équilibre glycémique sur le pronostic.

5.4.3 Traitement anti diabétique

L'impact des antidiabétiques sur le risque du cancer notamment du sein a été largement discuté ces dernières années.

La metformine semble avoir un rôle protecteur dans le cancer du sein.

Ainsi, la méta-analyse de Col et al. avait mis en évidence une diminution du risque de développer un cancer du sein invasif chez les diabétiques sous metformine.

Plus la durée de prise de metformine était élevée et plus le suivi était long, plus les résultats convergeaient en faveur de la protection par la metformine [363].

Une autre méta-analyse, celle de Yang et al., avait mis en évidence une diminution de la mortalité toutes causes confondues lorsque la metformine était utilisée, mais aucun lien statistique indépendant sur l'incidence du cancer du sein n'a été démontré [364].

Quant à l'impact de l'insuline, plusieurs études discordantes sont retrouvées dans la littérature. Sanderson et al. [271] et Garcia-Esquinas et al. [268] avaient montré et confirmé les données de la littérature sur le fait que le risque du cancer du sein était plus élevé chez les patientes sous insuline et sulfamides que chez celles sous metformine.

Une autre étude, celle de Redaniel et al. n'a cependant pas retrouvée ces résultats [365].

Bronsveld et al., en 2015, avaient fait une méta-analyse sur le traitement par analogue de l'insuline et le risque de développer un cancer du sein.

Ils avaient utilisé au total 16 études in vitro, 5 études animales, 2 études in vivo sur l'homme et 29 études épidémiologiques en lien avec le cancer du sein et les traitements par insuline.

Aucun lien statistique n'a été mis en évidence (HR = 1,04 ; 95 % CI : 0,91–1,17) [366].

Les données suggéraient que le traitement par insuline n'est pas impliqué dans l'initiation du cancer du sein, mais favoriserait la progression de la tumeur en jouant de façon directe sur la voie de signalisation des mitoses. L'analyse du lien entre insuline et cancer du sein est donc difficile.

En effet, Bronsveld et al. [366] avaient affirmé que pour la plupart des séries sélectionnées, toutes les insulines ont été comparées avec l'absence d'utilisation de l'insuline.

Cependant, de réelles différences entre les insulines ont été mises en évidence in vitro.

De plus, l'insuline dans le DT2 est souvent associée à un traitement par antidiabétique oral dont la metformine qui aurait un effet protecteur sur le cancer du sein.

Ceci rend encore plus complexe l'analyse de tous ses résultats.

Chez les patientes de notre étude, on avait essayé de réunir tous les renseignements nécessaires et ceci pour chercher cet impact.

En effet, nous avons recueilli, que ce soit dans leurs traitements antérieurs qu'actuels, les différentes armes thérapeutiques utilisées chez chacune d'entre elles, partant du régime seul, en passant par les différents antidiabétiques oraux jusqu'à l'insuline.

Tout en sachant que pour chaque traitement antidiabétique, le dosage, le nombre de prises ainsi que la dose quotidienne et la durée ont été précisés.

67% de nos patientes étaient sous ADO seuls, 11,6% sous régime seul.

De même, 11,6% de nos patientes étaient sous ADO et insuline associés. 9,6% étaient sous insuline seule.

Nos résultats se rapprochent de ceux d'Esquinas et al. avec des taux de 56,8%, 24,7% et 17,3% des patientes qui sont respectivement sous ADO seuls, ADO + insuline et régime seul. [268]

Pour sanderson et al., seul le pourcentage des patientes sous régime uniquement (soit 8,5%) se rapproche de nos résultats [271]. Alors que 46,8% et 44,7% de leurs patientes étaient respectivement sous ADO et insuline associés et ADO seuls (Tableau 46).

Tableau 46: Comparaison des traitements antidiabétiques pris antérieurement par nos patientes avec les études

Etudes	Régime seul n(%)	ADO seuls n(%)	Insuline seule n(%)	ADO + insuline n (%)
Sanderson et al. [271]	4 (8,5%)	21 (44,7%)	22 (46,8%)	
Esquinas et al.[268]	14 (17,3%)	46 (56,8%)	-	20 (24,7%)
Notre étude	17 (11,64%)	98 (67,1%)	14 (9,6%)	17 (11,64%)

Pour nos patientes, sur les 98 qui étaient sous anti diabétique oraux, la majorité, au nombre de 82 (soit 83,67%) prenaient de la metformine.

Ainsi, la sécurité de l'utilisation de la metformine comme facteur protecteur contre le cancer du sein ne peut être prouvée ici.

Ces résultats sont confortés par ceux de Hong et al. Leur étude était une cohorte américaine s'étalant sur une période de cinq ans (de 2007 à 2012) et composée de femmes âgées de 65 ans et plus [367]. Ces dernières avaient commencé une monothérapie avec de la metformine pour certaines (soit 45 900 patientes) et des sulfamides pour d'autres (soit 13 904 patientes).

Les deux groupes n'avaient pas de cancer ni de maladie rénale dans les 6 mois précédant le début du traitement.

Après cinq ans de suivi, 385 patientes diabétiques de type 2 qui étaient sous Metformine et 95 sous sulfamides avaient développé un cancer du sein.

En plus, celles qui étaient sous Metformine n'avaient pas un risque réduit du cancer du sein par rapport à celles sous sulfamides (rapport de risque : 1,2 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,94, 1,6).

Finalement, cette étude n'a pas apporté la preuve d'une réduction du risque de cancer du sein après l'initiation de la Metformine.

Cependant, nous ne pouvons exclure les avantages possibles d'une utilisation prolongée de la metformine par rapport à la réduction du risque du cancer du sein.

Pour ce qui est de la durée moyenne de la prise des différents traitements antidiabétiques chez nos patientes, elle était de : 7ans \pm 6, 9ans \pm 6,65 et 7ans \pm 4,67 pour les ADO seuls, insuline seule et ADO plus insuline respectivement.

Donc, l'insuline a été prescrite pour une durée plus longue.

Esquinas et al. [268] rapportaient une durée de prise de Metformine, sulfamides et insuline respectivement de 35, 18 et 20 ans.

Sanderson et al. [271] n'avaient pas précisé la durée des différents traitements antidiabétiques.

Dans notre étude, l'insuline a été prescrite seule ou en association avec des ADO chez 20% de nos patientes et ceci sur une durée de 9 \pm 6,6 ans pour l'insuline seule et 7ans \pm 4,67 pour l'insuline associée à un ADO (Tableau 47).

Tableau 47: Comparaison de la durée des traitements antidiabétiques de notre série avec les autres études

Etudes	Durée de prise des traitements antidiabétiques (ans)			
	Metformine	Sulfamides	Insuline	ADO + insuline
Esquinas et al.[268]	35	18	20	20
Hannat (Sétif)	-	-	3,14 \pm 3,78	-
Notre étude	7 \pm 6		9 \pm 6,6	7 \pm 4,67

Dans notre étude, la durée de prise pour chaque ADO n'a pas été précisée ; de même pour Hannat (Sétif).

Par contre, pour ce qui est de la durée de prise d'insuline, on avait précisé celle de l'insuline seule et celle de l'insuline associée aux ADO ; Esquinas et al. [268] ne l'avaient pas précisé, ainsi que Hannat qui n'avait pris en considération que l'insuline seule.

Par ailleurs, la dose moyenne d'insuline calculée chez nos patientes était de **93** unités par jour.

Hannat à Sétif a rapporté une dose moyenne de 36,2 \pm 15,31U/j.

La durée des traitements insuliniques est, et sera, de plus en plus longue dans la mesure où les traitements insuliniques chez les diabétiques de type 2 sont mis en route de plus en plus tôt et où l'espérance de vie des diabétiques est de plus en plus longue.

L'insuline est une hormone « plurielle » qui exerce des effets « singuliers » avec souvent une action « bimodale ».

Les effets pluriels de l'insuline sont représentés par ceux s'exerçant sur le métabolisme des glucides et des lipides ainsi que ses effets pléiotropes à savoir : anti-inflammatoires, anti-thrombotiques et anti-stress oxydant [368, 369].

Concernant les effets singuliers avec action bimodale, l'exemple est celui exercé sur le métabolisme lipidique.

En effet, nous aurons d'un côté des effets bénéfiques comme l'action hypolipémiant par activation de la lipoprotéine lipase et d'un autre coté un effet défavorable par la stimulation de la lipogénèse dans les adipocytes avec une prise de poids.

Ainsi, il a été démontré chez des diabétiques de type 2 insulinisés que l'insuline a des effets anti oxydants à doses modérées (<0,4 unité/kg/jour) alors qu'elle est pro oxydante lorsque les doses sont supérieures à 0,4 unité/kg/jour [370].

Il est possible que cette action bimodale de l'insuline dans son action métabolique intéresse aussi les effets mitogènes.

En effet, parmi toutes les publications des dernières années sur les relations entre insuline et cancer, celle de Suissa et al. paraît importante [370].

Elle suggère que l'effet cancérigène, s'il existe, est lié au degré d'exposition aux traitements par insuline et dans ces conditions, on doit se pencher sur leur durée et leur intensité.

De ce fait, l'impact de la dose d'insuline sur l'apparition du cancer est constaté pour des doses supérieures à 0,4 unité/kg/jour, soit 30U/j, dose considérée comme physiologique afin d'éviter ou réduire le risque d'hyperinsulinisme exogène.

Rappelons comme même que l'étude ORIGIN avait démontré que des traitements insuliniques sur des périodes relativement longues (6,2 ans en moyenne) n'augmentaient pas le risque de cancer, tout au moins lorsque les doses restent modérées [250].

Or, nos patientes étaient sous doses importantes d'insuline sur une longue durée.

De plus, le fait que les patientes étaient mises sous insuline, cela présume qu'elles étaient en déséquilibre glycémique.

D'un autre côté, parmi nos patientes insulinisées, certaines étaient aussi sous sulfamides qui pourraient amplifier la stimulation de la sécrétion endogène d'insuline.

5.5 Analyse bivariée

L'analyse bivariée menée dans notre étude de cancers du sein associés au diabète type 2 a montré certaines spécificités telles que :

- Corrélation entre l'obésité et les stades localement avancés dans le cancer du sein
- Augmentation du tour de taille avec les stades avancés du cancer du sein
- Taux d'HBA1c > 7% retrouvé dans tous les stades du cancer du sein.

Cette spécificité ne pourrait être affirmée objectivement pour faire ressortir ces facteurs de risque comme spécifiques dans des stades avancés du cancer du sein ; en raison :

- D'un échantillon réduit de patientes (152 patientes ayant un cancer du sein associés à un diabète type 2) ;
- D'une étude menée sur une partie de la population (de l'Est Algérien) ;
- De retard de consultations à cause de la pandémie COVID-19 ;
- D'absence d'études internationales pour conforter nos analyses bivariées de facteurs de risque spécifiques au cancer du sein et au diabète type 2.

5.6 Impact de la dyslipidémie sur le cancer du sein

L'une des premières observations faites sur le lien entre le cholestérol et le cancer a été faite en 1909 dans une étude qui a noté la présence de cristaux de "nature grasse" dans des sections de tumeurs préparées sans fixation à l'alcool [154].

Cependant, plus de 100 ans plus tard, les relations de cause à effet entre le cholestérol et l'augmentation du risque de cancer restent floues.

Cette question a été abordée dans un grand nombre d'études cliniques rétrospectives, bien qu'elles aient donné des résultats équivoques.

Beaucoup n'ayant trouvé aucune relation, certaines indiquant au contraire une certaine protection, et d'autres impliquant le cholestérol comme un important facteur de risque [371].

Concernant les patientes de notre série,

- 50% de nos patientes avaient un taux de cholestérol $\geq 2\text{g/l}$ avec une moyenne de $1,99\text{g/l} \pm 0,69$;
- 28,8% avaient un taux de LDLc $\geq 1,6\text{g/l}$ avec une moyenne de $1,26\text{g/l} \pm 0,54$;

- 72,5% avaient un taux de triglycérides qui est supérieur à 1,5 g/l avec une moyenne de 1,78 g/l \pm 0,56 ;
- 70% de nos patientes avaient un HDLc \leq à 0,5% avec une moyenne de 0,46% g/l \pm 0,20. (Tableau 48).

Parmi les résultats les plus intéressants et se rapprochant des nôtres, citons l'étude de cohorte faite en Thaïlande ; celle de Laisupasin et al., dans laquelle il a été démontré que les patientes atteintes d'un cancer du sein présentaient un taux plus élevé de LDL-cholestérol [372].

L'objectif de cette étude était de comparer les profils lipidiques sériques des patientes atteintes d'un cancer du sein et des sujets sains.

Des échantillons de sang étaient prélevés chez 249 patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce et chez 154 témoins et ceci sur une période d'une année.

Les taux de TG, LDLc dans le groupe cancer du sein étaient significativement plus élevés que dans le groupe de témoins normaux alors que les niveaux de HDLc ne l'étaient pas.

En effet, la moyenne du LDLc dans le groupe du cancer du sein était de 1,43 \pm 0,40 g/l alors que celle du groupe témoin était de 1,30 \pm 0,31g/l. (P < 0,001),

Sachant qu'ils avaient utilisé comme valeur du LDLc un taux de 1,30 g/l.

Quant au taux de TG, la moyenne chez leurs patientes avec cancer du sein était de 1,48 \pm 0,94 g/l versus 1,06 \pm 0,55 g/l chez les témoins (p < 0,001) sachant qu'ils avaient utilisé dans leur étude une valeur normale de 0,50 \pm 1,90 g/l.

Cependant, le taux du cholestérol total dans le groupe cancer du sein n'était pas significativement plus élevé que celui du groupe témoin puisqu'ils avaient trouvé une valeur moyenne chez les patientes avec un cancer du sein de 2,17 \pm 0,47 g/l versus 2,09 \pm 0,33 g/l chez le groupe témoin avec un p à 0,062. Sachant qu'ils avaient utilisé une valeur de référence à 2g/l.

Pour le taux du HDLc, dans le groupe du cancer du sein, il était inférieur à celui du groupe témoin, mais n'était pas statistiquement significatif.

Leur résultat était de 0,59 \pm 0,15 versus 0,61 \pm 0,15 (p à 0,227).

Comme biais de cette étude, les autres stades du cancer, la parité et l'état ménopausique qui peuvent affecter les profils lipidiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein n'ont pas été pris en considération.

Tableau 48: Comparaison du taux des lipides

Etudes	Cholestérol total	TG	LDLc	HDLc
Laisupasin et al. [372]	1,99 ± 0,69	1,78 ± 0,56	1,26 ± 0,54	0,46 ± 0,20
Notre étude	2,17 ± 0,47	1,48 ± 0,94	1,43 ± 0,40	0,59 ± 0,15

Par ailleurs, il a été démontré que le taux de HDLc était plus élevé chez les patientes en pré ménopause ayant une dysplasie mammaire et des antécédents familiaux de cancer du sein [373, 374].

Peu d'études avaient cependant montré une relation directe entre le HDLc et le cancer du sein [375].

L'effet physiologique de la ménopause sur le taux sérique du HDLc n'est pas fermement établi, mais il est possible que les femmes ménopausées subissent un excès relatif d'androgènes qui fait baisser le HDLc lorsque la fonction ovarienne cesse.

Furberg et al. avaient pu identifier 708 cas de cancer du sein invasif dans une cohorte qui s'est étalée sur une durée moyenne de 17ans [155].

En analyse multivariée, le risque de cancer du sein post-ménopausique était inversement corrélé au taux du HDLc (p à 0,02).

En effet, un faible taux de HDLc serait un prédicteur indépendant d'un risque accru de cancer du sein post-ménopausique chez les femmes en surpoids et obèses.

Aussi, ils avaient constaté une réduction globale de 25 à 30% du risque du cancer du sein chez les femmes en post ménopause chez qui le taux du HDLc est le plus élevé.

Cette réduction serait expliquée par un déficit androgénique relatif.

De ce fait, le taux du HDLc a été proposé comme marqueur du statut androgénique.

En effet, après la ménopause, les œstrogènes biodisponibles formés dans le tissu adipeux par l'aromatisation des androgènes sont un stimulus majeur de la carcinogénèse mammaire [376].

Les hormones sexuelles influencent le taux du HDLc probablement en régulant l'activité de l'enzyme lipolytique, la lipase hépatique [377].

Ils avaient suggéré aussi une association positive entre le taux de HDLc et le risque de cancer du sein pré ménopausique chez les femmes relativement maigres dans leur étude et que ceci doit être interprété avec prudence d'une part ; en raison du petit nombre de cas durant la période

de suivi de femmes en pré ménopause et d'autre part, il existe déjà une relation inverse entre le BMI et le risque de cancer du sein pré ménopausique observée dans la plupart des études.

Les mécanismes biologiques sous-jacents aux associations entre le BMI, les variables métaboliques associées et le cancer du sein chez les jeunes femmes restent non encore complètement élucidés.

Cependant, une production ovarienne d'œstradiol et de progestérone inférieure à la normale, médiée par l'insuline et l'IGF-I pourrait expliquer en partie le risque réduit de cancer du sein observé chez les femmes ayant une tendance à l'hyperinsulinisme en cas de surpoids et/ou faible taux sérique de HDL-C [378].

Nos résultats ; concernant le risque du cancer du sein post-ménopausique chez les femmes ayant un taux de HDLc bas, sont soutenus par une petite étude prospective danoise [379] avec 51 patientes porteuses d'un cancer du sein et qui a rapporté un risque relatif de cancer du sein de 0,3 (IC 95 % 0,1 à 0,8 ; p à 0,01) chez les patientes avec un HDLc élevé par rapport à celles avec un HDLc bas.

D'autre part, une étude cas-témoins [380], une association positive a été retrouvée entre le HDLc dans le sérum conservé depuis plus de 20 ans et le risque de cancer du sein post-ménopausique et une association inverse avec le risque de cancer du sein pré ménopausique.

Comme biais de cette étude, ils avaient constaté une dégradation du HDLc au cours de la conservation et non ajustable en fonction du BMI.

Nos résultats sont aussi confirmés par des études rétrospectives ayant trouvé des taux plus faibles de HDLc chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein [374, 381-383].

En outre, notre étude est prospective et nous avons exclu les femmes chez qui le cancer du sein avait été diagnostiqué avant le recrutement des patientes puisque les données sur le taux du HDLc n'étaient pas disponibles.

D'autres études avaient observé une réduction du taux sérique du HDLc en péri et post ménopause mais cette réduction pourrait être due au vieillissement et à la prise de poids [384, 385].

5.7 Points forts de l'étude

La présente étude prospective, observationnelle, à visée descriptive et multicentrique, a été réalisée à partir de registres des différents services prenant en charge les patientes avec cancer du sein au niveau des structures hospitalo-universitaires de la wilaya de Constantine.

152 patientes ont été ainsi recensées parmi les patientes nouvellement diagnostiquées du cancer du sein et diabétiques connues. Elles ont fait l'objet d'un interrogatoire, un examen clinique et de prélèvements selon le protocole d'étude.

En comparaison avec les différentes études publiées dans la littérature, la plupart étaient des études rétrospectives.

Une autre force de notre étude concerne le BMI qui a été calculé en fonction du poids et de la taille pris par les personnels de santé et non recueillis par un questionnaire le sous-estimant.

Nous avons pu aussi déterminer les stades ainsi que la présence ou non des récepteurs hormonaux.

L'étude immuno histochemique a été réalisée systématiquement chez toutes les patientes.

Il s'agit de la première étude qui a précisé la fréquence de l'association du diabète de type 2 et du cancer du sein en Algérie.

De même, les pays arabes, à savoir au Maghreb et en Afrique, n'ont pas réalisé une telle étude.

5.8 Limites de l'étude

Nous avons pris toutes les précautions pour respecter les critères d'inclusion.

Parmi ces critères, les femmes âgées diabétiques de type 2 de plus de 18 ans quelle que soit la durée du diabète.

Un élément que nous pouvons juger mineur était inévitable de le contourner, celui du diabète de type Latent Auto immune Diabetes in Adults (LADA) [209] qui aurait pu mener à une mauvaise classification.

Or, sur les 152 patientes de notre série, nous n'avons trouvé qu'une femme âgée de 37 ans (soit 0,7%).

Pour les 151, l'âge moyen de découverte du diabète était de $53 \pm 9,75$ ans.

Cependant, chez 7,26% de nos patientes, le diabète était découvert entre 30 et 39 ans.

Dans la littérature, le diabète de type LADA atteint 10% des sujets de plus de 35 ans et chez 25% des diabétiques de type 2 âgés de moins de 35 ans [386].

Nouri et al. signalent une fréquence de 8,6% dans une étude menée à l'est du pays ayant concerné des diabétiques de type 2 dans la tranche d'âge entre 30 et 70 ans [387].

Aussi, l'une des limites de notre étude était le manque d'informations sur l'âge exact de la ménopause.

D'autre part, l'absence d'études maghrébines ou africaines sur l'association diabète de type 2 et cancer du sein ont été un facteur limitant dans les discussions.

Nous avons de ce fait, dans une certaine mesure, et à défaut, comparé nos résultats avec l'étude de Hannat à Sétif. Sachant que celle-ci était une étude rétrospective concernant l'incidence du cancer, quel que soit le siège chez les deux sexes, dans la population diabétique de type 2 Sétifienne.

Par ailleurs et au cours de la deuxième année de recrutement de notre échantillon, la survenue de la pandémie par l'infection COVID-19 perturbe recrutement, suivi et analyse des données des patientes se présentant au niveau des différents services hospitalo-universitaires pour la prise en charge du cancer du sein quel que soit le stade.

Après recul et analyse des données avec les oncologues, il s'est avéré que les patientes avaient peur de se présenter au niveau des hôpitaux ; qui étaient en majeure partie dédiés à la prise en charge de l'infection COVID-19. Les patientes craignaient ainsi la contamination et ne se présentaient que rarement au niveau des services hospitalo-universitaires. Ce qui a conduit au retard diagnostique du cancer du sein qui s'est fait à un stade évolué dans notre série.

Aussi, les conséquences étaient la diminution de recrutement des patientes pour notre étude.

D'un autre côté, les pertes de vue concernant des patientes ayant débuté leur traitement oncologique pour la même raison (peur de se présenter au niveau de l'hôpital par crainte de la COVID19), les décès, les patientes transférées d'un service à un autre, a fait que le recrutement a été déstabilisé.

D'autres contraintes avaient concerné les bilans qui n'étaient pas effectués au niveau du même laboratoire et de ce fait, l'analyse des données pouvait être biaisée.

De même, comme biais de notre étude et en s'appuyant sur les études [155], il est possible que le cancer lui-même ait fait baisser les taux de HDLc chez les patientes et ait donc pu influencer les résultats.

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

6 PERSPECTIVES

- L'association cancer du sein et diabète de type 2 est en partie liée aux facteurs de risque communs, tels que l'âge, le surpoids ou l'obésité, les erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives ainsi que l'inactivité physique.

En pratique clinique, les médecins confrontés à une patiente diabétique traitée pour un cancer du sein, ont un rôle dans le choix du meilleur anti diabétique et dans la mise en œuvre des mesures hygiéno-diététiques, visant à diminuer ces risques. Mesures auxquelles pourraient s'ajouter dans l'avenir des interventions sur le microbiote intestinal par antibiothérapie sélective, pro- ou pré biotique et/ou greffe d'une flore. Ces techniques pourraient permettre de modifier durablement la flore intestinale en substituant une flore « protectrice » à la flore pathogène impliquée, par son action favorisante sur la prise de poids et la translocation bactérienne, dans les troubles métaboliques et l'insulinorésistance. Quant à la durée optimale d'activité physique dans la prévention du cancer du sein ou l'amélioration de son pronostic après traitement, elle serait de 3 heures 30 par semaine en associant les exercices : aérobie et anaérobie.

- De manière plus générale, les médecins doivent encourager la participation des femmes diabétiques aux programmes organisés de dépistage du cancer du sein, et leur proposer un examen clinique mammaire annuel.

De ce fait, il faut renforcer le dépistage du cancer du sein en établissant des recommandations nationales particulièrement pour les femmes diabétiques post ménopausées.

- En termes de mortalité, plusieurs études ont mis en évidence que le jour du diagnostic, le taux d'insuline, l'indice d'insulino-résistance HOMA (HOMeostasis Model Assessment) ou du peptide C d'une femme atteinte d'un cancer du sein sont fortement prédictifs du risque de mortalité globale et du fait de la maladie.

De même que si l'on mesure les récepteurs de l'insuline dans les tumeurs, les tumeurs les plus riches en récepteurs sont de plus mauvais pronostic.

Aussi, le rapport tour de taille/tour de hanche est prédictif de la mortalité par cancer du sein lors de la découverte du cancer. De ce fait, prendre en considération ces paramètres pourrait être utile dans la prise en charge.

- Comme nous l'avons vu, plusieurs études de méta-analyses ont établi un lien entre le diabète type 2 et une incidence plus élevée de cancer du sein ainsi qu'un mauvais pronostic post-traitement chez les patientes diabétiques atteintes de cancer et bien que

l'on comprenne beaucoup mieux l'association entre le diabète et les cancers du sein, plusieurs défis restent à relever.

En effet, les études n'ont pas réussi à mettre en évidence des mécanismes clairement définis attribués à ce lien entre le diabète de type 2 et le cancer du sein, identifier des biomarqueurs possibles dans cette condition et établir des stratégies thérapeutiques unifiées potentielles ciblant ce lien.

Par ailleurs, dans notre modeste travail, nous avons pu éclaircir, en s'appuyant sur les études, que l'hyperglycémie et le métabolisme aberrant du glucose ; observés au cours du cancer du sein chez une diabétique de type 2, devraient être ciblés pour développer des stratégies thérapeutiques efficaces.

- Concernant l'impact du traitement anti diabétique, la metformine semble avoir un effet protecteur dans le cancer du sein voire même une diminution de la mortalité.

Par contre, il existe une augmentation de l'incidence du cancer du sein lorsqu'un traitement par insuline était utilisé. Mais, des données suggèrent que le traitement par insuline n'est pas impliqué dans l'initiation du cancer du sein et qu'il favoriserait la progression de la tumeur en jouant de façon directe sur la voie de signalisation des mitoses. L'analyse du lien entre insuline et cancer du sein est donc difficile.

Pour la plupart des études sélectionnées, toutes les insulines (humaine ou non humaine) ont été comparées avec l'absence d'utilisation de l'insuline.

Cependant, de réelles différences entre les insulines ont été mises en évidence in vitro. De plus, l'insuline dans le traitement du diabète de type 2 est souvent associée à un traitement par un anti diabétique oral dont l'un est la metformine. Ce qui complexifie encore l'analyse de tous ses résultats et qui nécessite des études plus approfondies et de longues durées.

- La compréhension des relations complexes entre le diabète sucré de type 2 et le cancer du sein nécessite une étude de cohorte prospective de longue durée.
- Les cancers dont le cancer du sein, devraient être rangés parmi les complications du diabète et pas uniquement comme cause du déséquilibre.
- Encourager la prise en charge thérapeutique notamment les mesures hygiéno-diététiques dès le stade de pré diabète dans lequel existe déjà l'hyperinsulinisme qui représente l'un des principaux piliers de développement du cancer du sein.
- La prise en charge du cancer du sein chez une femme présentant un diabète type 2 nécessite une équipe pluridisciplinaire associant différentes spécialités. L'exemple que

nous ressortons ici est l'implication d'un endocrinologue dans les réunions de concertation afin de mieux prendre en charge ces patientes.

De ce fait, une approche personnalisée de ces femmes lors de leur prise en charge est plus que nécessaire.

L'endocrinologue établira la liste de bilans nécessaires ; qui, souvent sont omis par les oncologues. Nous citerons l'hémoglobine glyquée, glycémie à jeun, mesure du tour de taille, l'indice de masse corporelle et d'autres examens qui seront détaillés au cas par cas lors des réunions de concertation pluridisciplinaire.

Pour les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué nouvellement, le bilan initial devrait comprendre la recherche du taux d'insuline et du peptide C. L'examen clinique devrait également être associé à la mesure du tour de taille / le tour de hanche.

La recherche de ces paramètres est nécessaire car ces derniers sont fortement prédictifs de la mortalité par cancer du sein.

Des formations médicales continues auront lieu conjointement avec les deux spécialités et même d'autres si les cas le nécessitent afin d'assurer une prise en charge optimale des patientes.

Des séances d'éducation thérapeutiques pour les deux maladies chroniques : cancer du sein et diabète de type 2 seront instaurées pour les patientes afin de mieux comprendre leurs pathologies et faciliter l'accès à l'information au besoin.

Une équipe multidisciplinaire assurera ainsi le suivi de ces patientes afin de mieux connaître l'impact du diabète type 2 et de son traitement sur la prise en charge thérapeutique du cancer du sein et de son devenir de même que l'impact de la maladie cancéreuse sur le devenir du diabète type 2.

7 CONCLUSION

L'éventuelle relation entre la survenue d'un cancer et la présence d'un diabète suscite depuis des décennies un débat d'idées et de questions.

Cependant, le bénéfice des efforts dans la prévention du cancer engagés depuis une trentaine d'années pourrait être gommé dans les années à venir par l'augmentation de l'incidence de l'obésité.

Quant au diabète de type 2, il augmente le risque de survenue de divers types de cancers du fait d'une communauté de facteurs de risque et du fait de l'allongement de l'espérance de vie des sujets diabétiques.

Les liens existants entre diabète type 2 et cancer du sein sont expliqués par des facteurs de risque communs (surpoids/ obésité, erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives, sédentarité), des modifications biologiques et l'impact de certains traitements anti diabétiques et anti hormonaux.

Les données dont nous disposons actuellement contiennent des certitudes mais soulèvent également de nombreuses questions.

Traiter le thème du cancer du sein chez les diabétiques type 2 paraît donc important, même si les données exposées dans notre modeste travail sont susceptibles d'évoluer dans les années à venir.

En effet, nous avons, à travers notre étude, estimé la fréquence de l'association du diabète de type 2 et du cancer du sein et identifié les facteurs de risque aussi bien communs que ceux dus à la présence du diabète, de la durée et du traitement.

Par ailleurs, la relation entre le risque de cancer du sein et le traitement pharmacologique du diabète de type 2 est complexe et possiblement surfaite.

Le rôle protecteur de la metformine n'est pas démontré formellement pas plus que les méfaits d'une exposition prolongée à l'insuline exogène et aux insulino sécrétagogues.

En l'état de nos connaissances, il n'y a pas lieu de modifier les stratégies thérapeutiques recommandées puisque le rapport bénéfice/risque reste favorable mais d'optimiser la prise en charge globale pour corriger les facteurs de risque environnementaux communs au diabète et au cancer.

La compréhension de ces relations complexes nécessiterait davantage d'études prospectives de population.

Il serait intéressant de continuer à utiliser nos données ultérieurement pour apprécier les résultats sur l'impact des facteurs de risque sur la mortalité et pronostic du cancer du sein et de continuer à suivre ces patientes à long terme.

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) où la multidisciplinarité est privilégiée devraient obligatoirement associer des spécialistes d'organes de différentes spécialités telles que l'endocrinologie-diabétologie afin de mieux suivre ces patientes dont la maladie présente un mécanisme assez complexe et nécessite l'intervention de tout un chacun pour une prise en charge optimale de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D: **Diabetes and cancer: a consensus report.** *Diabetes care* 2010, **33**(7):1674-1685.
2. Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD: **Diabetes and cancer.** *The New England journal of medicine* 1959, **260**(10):486-488.
3. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A: **Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis.** *International journal of cancer* 2007, **121**(4):856-862.
4. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD: **Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis.** *Endocrine-related cancer* 2012, **19**(6):793-803.
5. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, Fairley LL, Boniol M, Zheng T, Zhang Y *et al*: **Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis.** *British journal of cancer* 2012, **107**(9):1608-1617.
6. Vona-Davis L, Rose DP: **Type 2 diabetes and obesity metabolic interactions: common factors for breast cancer risk and novel approaches to prevention and therapy.** *Current diabetes reviews* 2012, **8**(2):116-130.
7. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Taylor SK, Hood N: **Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012, **30**(2):164-171.
8. Schrauder MG, Fasching PA, Häberle L, Lux MP, Rauh C, Hein A, Bayer CM, Heusinger K, Hartmann A, Strehl JD *et al*: **Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort.** *Journal of cancer research and clinical oncology* 2011, **137**(6):975-983.
9. Tudzarova S, Osman MA: **The double trouble of metabolic diseases: the diabetes-cancer link.** *Molecular biology of the cell* 2015, **26**(18):3129-3139.
10. Smith U, Gale EA: **Cancer and diabetes: are we ready for prime time?** *Diabetologia* 2010, **53**(8):1541-1544.
11. Renehan A, Smith U, Kirkman MS: **Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity.** *Lancet (London, England)* 2010, **375**(9733):2201-2202.
12. Sun G, Kashyap SR: **Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations.** *Journal of nutrition and metabolism* 2011, **2011**:708183.
13. Basha B, Samuel SM, Triggler CR, Ding H: **Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress?** *Experimental diabetes research* 2012, **2012**:481840.
14. Fernández Y, Gu B, Martínez A, Torregrosa A, Sierra A: **Inhibition of apoptosis in human breast cancer cells: role in tumor progression to the metastatic state.** *International journal of cancer* 2002, **101**(4):317-326.

15. Ferroni P, Riondino S, Buonomo O, Palmirotta R, Guadagni F, Roselli M: **Type 2 Diabetes and Breast Cancer: The Interplay between Impaired Glucose Metabolism and Oxidant Stress**. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015, **2015**:183928.
16. Font-Burgada J, Sun B, Karin M: **Obesity and Cancer: The Oil that Feeds the Flame**. *Cell metabolism* 2016, **23**(1):48-62.
17. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D: **The link between the metabolic syndrome and cancer**. *International journal of biological sciences* 2011, **7**(7):1003-1015.
18. Bernard L, Reix N, Benabu JC, Gabriele V, Mathelin C: **[Breast cancer and diabetes mellitus: Complex interactions]**. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2016, **44**(12):701-711.
19. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T: **Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge**. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2016, **124**(5):263-275.
20. Muti P: **The role of endogenous hormones in the etiology and prevention of breast cancer: the epidemiological evidence**. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004, **1028**:273-282.
21. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T: **Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use**. *Diabetes* 2000, **49**(6):999-1005.
22. Gourd E: **Insulin analog linked to breast cancer risk**. *The Lancet Oncology* 2017, **18**(11):e646.
23. Chen L, Chubak J, Boudreau DM, Barlow WE, Weiss NS, Li CI: **Diabetes Treatments and Risks of Adverse Breast Cancer Outcomes among Early-Stage Breast Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis**. *Cancer research* 2017, **77**(21):6033-6041.
24. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K *et al*: **Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition**. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2019, **157**.
25. Atun R, Davies JI, Gale EAM, Barnighausen T, Beran D, Kengne AP, Levitt NS, Mangugu FW, Nyirenda MJ, Ogle GD *et al*: **Diabetes in sub-Saharan Africa: from clinical care to health policy**. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017, **5**(8):622-667.
26. Pastakia SD, Pekny CR, Manyara SM, Fischer L: **Diabetes in sub-Saharan Africa - from policy to practice to progress: targeting the existing gaps for future care for diabetes**. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2017, **10**:247-263.

27. **Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants.** *Lancet (London, England)* 2016, **387**(10027):1513-1530.
28. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, Unwin N, Wild SH, Williams R: **Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition.** *Diabetes Res Clin Pract* 2020, **162**:108086.
29. Atek M, Ouchfoun A, Laid Y, Ait Mohand A, Fourar D, Kabrane A, Mezimeche N, Lebdir H, Boutekdjiret L, Ouferhat H *et al*: **La transition épidémiologique et le système de santé en Algérie: Enquête Nationale Santé 2005; 2007.**
30. Brownlee M: **The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism.** *Diabetes* 2005, **54**(6):1615-1625.
31. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R *et al*: **Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes.** 2009, **360**(2):129-139.
32. Cugnet-Anceau C, Bauduceau B: **Glycaemic control and cardiovascular morbidity: the contribution of the 2008 studies.** *Annales d'endocrinologie* 2009, **70**(1):48-54.
33. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, Genuth S, Gerstein HC, Ginsberg HN, Goff DC, Jr. *et al*: **Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods.** *The American journal of cardiology* 2007, **99**(12a):21i-33i.
34. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D *et al*: **Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.** *The New England journal of medicine* 2008, **358**(24):2560-2572.
35. Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A: **Diabetic Retinopathy.** *Primary care* 2015, **42**(3):451-464.
36. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ: **[Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review].** *Medwave* 2017, **17**(1):e6839.
37. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H: **Diabetic neuropathy.** *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2013, **42**(4):747-787.
38. Rigato M, Pizzol D, Tiago A, Putoto G, Avogaro A, Fadini GP: **Characteristics, prevalence, and outcomes of diabetic foot ulcers in Africa. A systemic review and meta-analysis.** *Diabetes Res Clin Pract* 2018, **142**:63-73.
39. Elbein SC, Wegner K, Kahn SE: **Reduced beta-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of caucasian familial type 2 diabetic kindreds.** *Diabetes care* 2000, **23**(2):221-227.
40. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI: **Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed**

- failure of the beta cell to compensate for insulin resistance.** *The New England journal of medicine* 1996, **334**(12):777-783.
41. Guillausseau PJ: **[Anomalies of insulin secretion and type 2 diabetes: recent information].** *Diabete & metabolisme* 1994, **20**(3 Pt 2):325-329.
 42. Pfeifer MA, Halter JB, Porte D, Jr.: **Insulin secretion in diabetes mellitus.** *The American journal of medicine* 1981, **70**(3):579-588.
 43. Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR: **Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study.** *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998, **15**(4):290-296.
 44. Temple RC, Carrington CA, Luzio SD, Owens DR, Schneider AE, Sobey WJ, Hales CN: **Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes.** *Lancet (London, England)* 1989, **1**(8633):293-295.
 45. Zeggini E, McCarthy MI: **TCF7L2: the biggest story in diabetes genetics since HLA?** *Diabetologia* 2007, **50**(1):1-4.
 46. Saxena R, Gianniny L, Burt NP, Lyssenko V, Giuducci C, Sjogren M, Florez JC, Almgren P, Isomaa B, Orho-Melander M *et al*: **Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals.** *Diabetes* 2006, **55**(10):2890-2895.
 47. Unger RH: **Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications.** *Diabetes* 1995, **44**(8):863-870.
 48. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA: **Glucose toxicity.** *Diabetes care* 1990, **13**(6):610-630.
 49. Hoppener JW, Ahren B, Lips CJ: **Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus.** *The New England journal of medicine* 2000, **343**(6):411-419.
 50. Drucker DJ, Nauck MA: **The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes.** *Lancet (London, England)* 2006, **368**(9548):1696-1705.
 51. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *The New England journal of medicine* 2002, **346**(6):393-403.
 52. Gerich JE: **Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000, **85**(6):2113-2115.
 53. Kahn CR: **Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes.** *Diabetes* 1994, **43**(8):1066-1084.
 54. Shulman GI: **Cellular mechanisms of insulin resistance.** *The Journal of clinical investigation* 2000, **106**(2):171-176.

55. Cadoudal T, Fouque F, Benelli C, Forest C: **[Glyceroneogenesis and PEPCK-C: pharmacological targets in type 2 diabetes]**. *Med Sci (Paris)* 2008, **24**(4):407-413.
56. Kahn BB, Flier JS: **Obesity and insulin resistance**. *The Journal of clinical investigation* 2000, **106**(4):473-481.
57. Capeau J: **Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance**. *Med Sci (Paris)* 2003, **19**(8-9):834-839.
58. Unger RH, Aguilar-Parada E, Muller WA, Eisentraut AM: **Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects**. *The Journal of clinical investigation* 1970, **49**(4):837-848.
59. Chao EC, Henry RR: **SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment**. *Nature reviews Drug discovery* 2010, **9**(7):551-559.
60. Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J, DeFronzo RA, Fox PT, Gao JH: **Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans**. *Diabetes* 1999, **48**(9):1801-1806.
61. Obici S, Feng Z, Karkanas G, Baskin DG, Rossetti L: **Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats**. *Nature neuroscience* 2002, **5**(6):566-572.
62. Sato J, Kanazawa A, Watada H: **Type 2 Diabetes and Bacteremia**. *Annals of nutrition & metabolism* 2017, **71 Suppl 1**:17-22.
63. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R *et al*: **Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome**. *Gastroenterology* 2012, **143**(4):913-916.e917.
64. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB *et al*: **Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study**. *Diabetes care* 1997, **20**(4):537-544.
65. Dayeh T, Ling C: **Does epigenetic dysregulation of pancreatic islets contribute to impaired insulin secretion and type 2 diabetes?** *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire* 2015, **93**(5):511-521.
66. Kahn SE: **The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes**. *Diabetologia* 2003, **46**(1):3-19.
67. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM: **Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus**. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1985, **61**(5):917-925.
68. Herman WH: **Response to Comment on Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes**. *Diabetes Care* 2015; **38**:140-149. *Diabetes care* 2015, **38**(9):e143.

69. **Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** *Lancet (London, England)* 1998, **352**(9131):854-865.
70. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC, Jr., Goto S, Ravaud P, Marre M, Porath A, Bhatt DL *et al*: **Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis.** *Archives of internal medicine* 2010, **170**(21):1892-1899.
71. Göke B, Herrmann-Rinke C: **The evolving role of alpha-glucosidase inhibitors.** *Diabetes/metabolism reviews* 1998, **14 Suppl 1**:S31-38.
72. Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T: **Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes care* 2000, **23**(4):518-523.
73. Monnier L, Benichou M, Charra-Ebrard S, Boegner C, Colette C: **An overview of the rationale for pharmacological strategies in type 2 diabetes: from the evidence to new perspectives.** *Diabetes & metabolism* 2005, **31**(2):101-109.
74. Monnier L, Colette C, Owens DR: **Type 2 diabetes: a well-characterised but suboptimally controlled disease. Can we bridge the divide?** *Diabetes & metabolism* 2008, **34**(3):207-216.
75. Monnier L, Colette C: **Échec des antidiabétiques oraux à doses maximales tolérées : Quels traitements injectables?** *Médecine des Maladies Métaboliques* 2016, **10**:121-130.
76. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J: **Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007.** *Cancer* 2008, **113**(8 Suppl):2221-2243.
77. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN: **Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer.** *Advances in experimental medicine and biology* 2007, **608**:1-22.
78. Khyatti M, Trimbitas RD, Zouheir Y, Benani A, El Messaoudi MD, Hemminki K: **Infectious diseases in North Africa and North African immigrants to Europe.** *European journal of public health* 2014, **24 Suppl 1**:47-56.
79. Hamdi Cherif M, E B, S B, Mahnane A, Zaidi Z, H B, H M, Kara L, A A, K M *et al*: **Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014.** *J Cancer Res Ther* 2015 2015, **Vol. 3 (9)**::100–104.
80. Hamdi Cherif M, Kara L, Atoui S, Boudefar F: **Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-est Algérien, 2014-2017.** *Algerian Journal of Health Sciences* 2020, **2**:S13-S30.
81. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK: **Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening.** *Progress in molecular biology and translational science* 2017, **151**:1-32.
82. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, Eliassen AH, Hunter DJ: **Population Attributable Risk of Modifiable and**

- Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer.** *American journal of epidemiology* 2016, **184**(12):884-893.
83. Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, Beeri R, Gal M, Grinshpun-Cohen J, Djemal K *et al*: **Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014, **111**(39):14205-14210.
84. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF: **Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**(12):1564-1569.
85. Kelsey JL, Gammon MD, John EM: **Reproductive factors and breast cancer.** *Epidemiologic reviews* 1993, **15**(1):36-47.
86. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, Zhao Y, Wang M, Qi Y, Li J: **BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis.** *Journal of epidemiology* 2017, **27**(4):143-151.
87. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA: **Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis.** *Breast cancer research and treatment* 2015, **149**(3):569-575.
88. Bertrand KA, Scott CG, Tamimi RM, Jensen MR, Pankratz VS, Norman AD, Visscher DW, Couch FJ, Shepherd J, Chen YY *et al*: **Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2015, **24**(5):798-809.
89. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L: **Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer.** *Nature reviews Clinical oncology* 2015, **12**(4):227-238.
90. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC *et al*: **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** *Jama* 2002, **288**(3):321-333.
91. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE *et al*: **Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women.** *The New England journal of medicine* 2009, **360**(6):573-587.
92. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA: **The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States.** *The New England journal of medicine* 2007, **356**(16):1670-1674.
93. Tella SH, Gallagher JC: **Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.** *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2014, **142**:155-170.

94. Vogel VG: **Recent results from clinical trials using SERMs to reduce the risk of breast cancer.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006, **1089**:127-142.
95. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, van den Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens MH *et al*: **Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(26):4239-4246.
96. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D: **Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study.** *BMJ (Clinical research ed)* 2007, **335**(7630):1134.
97. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF: **A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer.** *Nutrition and cancer* 2002, **44**(2):127-138.
98. Stoll BA: **Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk.** *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2002, **26**(6):747-753.
99. Turati F, Carioli G, Bravi F, Ferraroni M, Serraino D, Montella M, Giacosa A, Toffolutti F, Negri E, Levi F *et al*: **Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk.** *Nutrients* 2018, **10**(3).
100. Rose DP, Vona-Davis L: **Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk.** *Maturitas* 2010, **66**(1):33-38.
101. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Cox CE: **Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival: Evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during life span, and survival from breast carcinoma.** *Cancer* 2000, **88**(12):2751-2757.
102. Rossi RE, Pericleous M, Mandair D, Whyand T, Caplin ME: **The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer.** *Anticancer research* 2014, **34**(12):6861-6875.
103. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS: **Treatment of breast cancer.** *American family physician* 2010, **81**(11):1339-1346.
104. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M *et al*: **20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years.** *The New England journal of medicine* 2017, **377**(19):1836-1846.
105. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M: **Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas.** *Cancer* 1989, **64**(9):1914-1921.
106. Gompel A: **[Hormone and breast cancer].** *Presse medicale (Paris, France : 1983)* 2019, **48**(10):1085-1091.

107. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, Durand JC, Pouillart P, Magdelenat H, Fourquet A: **Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma.** *Lancet (London, England)* 1993, **341**(8852):1039-1043.
108. Clark BZ, Onisko A, Assylbekova B, Li X, Bhargava R, Dabbs DJ: **Breast cancer global tumor biomarkers: a quality assurance study of intratumoral heterogeneity.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2019, **32**(3):354-366.
109. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N: **Ki67 assessment in breast cancer: an update.** *Pathology* 2017, **49**(2):166-171.
110. Raman V, Martensen SA, Reisman D, Evron E, Odenwald WF, Jaffee E, Marks J, Sukumar S: **Compromised HOXA5 function can limit p53 expression in human breast tumours.** *Nature* 2000, **405**(6789):974-978.
111. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: **Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.** *Science (New York, NY)* 1987, **235**(4785):177-182.
112. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F *et al*: **The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015, **26**(2):259-271.
113. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Sauvage M, Union internationale contre le cancer: **TNM classification des tumeurs malignes sous la direction de James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind rédacteurs, B. O'Sullivan, M. Mason, H. Asamura... [et al.] traduit de l'anglais par Martine Sauvage, 8e éd. edn.**
114. Matsen CB, Neumayer LA: **Breast cancer: a review for the general surgeon.** *JAMA surgery* 2013, **148**(10):971-979.
115. D'Abreo N, Hindenburg AA: **Sex hormone receptors in breast cancer.** *Vitamins and hormones* 2013, **93**:99-133.
116. Dalmau E, Armengol-Alonso A, Muñoz M, Seguí-Palmer M: **Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HR+) advanced breast cancer.** *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2014, **23**(6):710-720.
117. Rivenbark AG, O'Connor SM, Coleman WB: **Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine.** *The American journal of pathology* 2013, **183**(4):1113-1124.
118. Cavalli F, Beer M, Martz G, Jungi WF, Alberto P, Obrecht JP, Mermillod B, Brunner KW: **Concurrent or sequential use of cytotoxic chemotherapy and hormone treatment in advanced breast cancer: report of the Swiss Group for Clinical Cancer Research.** *British medical journal (Clinical research ed)* 1983, **286**(6358):5-8.

119. Wörmann B: **Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment.** *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 2017, **40**(2):55-64.
120. Strode M, Houry T, Mangieri C, Takabe K: **Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast.** *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2017, **33**:91-96.
121. Rice D, Schabath MB: **The Future of LGBT Cancer Care: Practice and Research Implications.** *Seminars in oncology nursing* 2018, **34**(1):99-115.
122. Oosterveld-Vlug MG, Custers B, Hofstede J, Donker GA, Rijken PM, Korevaar JC, Francke AL: **What are essential elements of high-quality palliative care at home? An interview study among patients and relatives faced with advanced cancer.** *BMC palliative care* 2019, **18**(1):96.
123. Moen EL, Kapadia NS, O'Malley AJ, Onega T: **Evaluating Breast Cancer Care Coordination at a Rural National Cancer Institute Comprehensive Cancer Center Using Network Analysis and Geospatial Methods.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2019, **28**(3):455-461.
124. Ling DL, Yu HJ, Guo HL: **Truth-telling, decision-making, and ethics among cancer patients in nursing practice in China.** *Nursing ethics* 2019, **26**(4):1000-1008.
125. Lemanne D, Maizes V: **Advising Women Undergoing Treatment for Breast Cancer: A Narrative Review.** *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)* 2018, **24**(9-10):902-909.
126. Davidson JE, Aslakson RA, Long AC, Puntillo KA, Kross EK, Hart J, Cox CE, Wunsch H, Wickline MA, Nunnally ME *et al*: **Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU.** *Critical care medicine* 2017, **45**(1):103-128.
127. Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Li J, Wang C, Sun S: **Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature.** *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2011, **12**(4):1061-1065.
128. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R: **Diabetes and cancer.** *Endocrine-related cancer* 2009, **16**(4):1103-1123.
129. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F: **The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006, **4**(3):369-380.
130. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M: **Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies.** *British journal of cancer* 2005, **92**(11):2076-2083.
131. Washio M, Mori M, Khan M, Sakauchi F, Watanabe Y, Ozasa K, Hayashi K, Miki T, Nakao M, Mikami K *et al*: **Diabetes mellitus and kidney cancer risk: the results of Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study).** *Int J Urol* 2007, **14**(5):393-397.

132. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO: **The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer.** *Diabetologia* 1999, **42**(1):107-112.
133. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A: **Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis.** *Diabetologia* 2007, **50**(7):1365-1374.
134. Larsson SC, Orsini N, Wolk A: **Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis.** *Journal of the National Cancer Institute* 2005, **97**(22):1679-1687.
135. Mitri J, Castillo J, Pittas AG: **Diabetes and risk of Non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies.** *Diabetes care* 2008, **31**(12):2391-2397.
136. Kasper JS, Giovannucci E: **A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, **15**(11):2056-2062.
137. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B: **Diabetes mellitus and breast cancer.** *The Lancet Oncology* 2005, **6**(2):103-111.
138. Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA, Laronga C, Sweeney C, Risendal B, Baumgartner KB, Byers T, Slattery ML: **Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states.** *American journal of epidemiology* 2008, **167**(4):447-456.
139. Maskarinec G, Fontaine A, Torfadottir JE, Lipscombe LL, Lega IC, Figueroa J, Wild S: **The Relation of Type 2 Diabetes and Breast Cancer Incidence in Asian, Hispanic and African American Populations-A Review.** *Canadian journal of diabetes* 2018, **42**(1):100-105.
140. DeFronzo RA: **Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** *The Medical clinics of North America* 2004, **88**(4):787-835, ix.
141. Saltiel AR, Kahn CR: **Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism.** *Nature* 2001, **414**(6865):799-806.
142. Draznin B: **Mitogenic action of insulin: friend, foe or 'frenemy'?** *Diabetologia* 2010, **53**(2):229-233.
143. Goalstone M, Carel K, Leitner JW, Draznin B: **Insulin stimulates the phosphorylation and activity of farnesyltransferase via the Ras-mitogen-activated protein kinase pathway.** *Endocrinology* 1997, **138**(12):5119-5124.
144. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ: **Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle.** *The Journal of clinical investigation* 2000, **105**(3):311-320.
145. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE: **The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth.** *Endocrine reviews* 2000, **21**(3):215-244.

146. Lammers R, Gray A, Schlessinger J, Ullrich A: **Differential signalling potential of insulin- and IGF-1-receptor cytoplasmic domains.** *The EMBO journal* 1989, **8**(5):1369-1375.
147. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L, Vannelli GB, Brand R, Goldfine ID, Vigneri R: **Elevated insulin receptor content in human breast cancer.** *The Journal of clinical investigation* 1990, **86**(5):1503-1510.
148. Rostoker R, Abelson S, Bitton-Worms K, Genkin I, Ben-Shmuel S, Dakwar M, Orr ZS, Caspi A, Tzukerman M, LeRoith D: **Highly specific role of the insulin receptor in breast cancer progression.** *Endocrine-related cancer* 2015, **22**(2):145-157.
149. Schott S, Schneeweiss A, Sohn C: **Breast cancer and diabetes mellitus.** *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2010, **118**(10):673-677.
150. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB: **Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation.** *Science (New York, NY)* 2009, **324**(5930):1029-1033.
151. Urtreger AJ, Kazanietz MG, Bal de Kier Joffé ED: **Contribution of individual PKC isoforms to breast cancer progression.** *IUBMB life* 2012, **64**(1):18-26.
152. Parri M, Chiarugi P: **Redox molecular machines involved in tumor progression.** *Antioxidants & redox signaling* 2013, **19**(15):1828-1845.
153. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV: **HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia.** *Cell metabolism* 2006, **3**(3):177-185.
154. Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP: **Cholesterol and breast cancer pathophysiology.** *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2014, **25**(12):649-655.
155. Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I: **Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk.** *Journal of the National Cancer Institute* 2004, **96**(15):1152-1160.
156. Baek AE, Nelson ER: **The Contribution of Cholesterol and Its Metabolites to the Pathophysiology of Breast Cancer.** *Hormones & cancer* 2016, **7**(4):219-228.
157. Pelton K, Coticchia CM, Curatolo AS, Schaffner CP, Zurakowski D, Solomon KR, Moses MA: **Hypercholesterolemia induces angiogenesis and accelerates growth of breast tumors in vivo.** *The American journal of pathology* 2014, **184**(7):2099-2110.
158. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL: **Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2009, **18**(10):2569-2578.
159. Hoy AJ, Balaban S, Saunders DN: **Adipocyte-Tumor Cell Metabolic Crosstalk in Breast Cancer.** *Trends in molecular medicine* 2017, **23**(5):381-392.

160. Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, Malakhov DA, Rogozina OP, Dogan S, Cleary MP: **Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes.** *Cancer metastasis reviews* 2010, **29**(4):641-653.
161. Khan S, Shukla S, Sinha S, Meeran SM: **Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets.** *Cytokine & growth factor reviews* 2013, **24**(6):503-513.
162. Harris HR, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA, Michels KB: **Plasma leptin levels and risk of breast cancer in premenopausal women.** *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)* 2011, **4**(9):1449-1456.
163. Niu J, Jiang L, Guo W, Shao L, Liu Y, Wang L: **The Association between Leptin Level and Breast Cancer: A Meta-Analysis.** *PloS one* 2013, **8**(6):e67349.
164. Kim YJ, Kim JS, Kim IA: **Molecular subtype predicts incidence and prognosis of brain metastasis from breast cancer in SEER database.** *Journal of cancer research and clinical oncology* 2018, **144**(9):1803-1816.
165. Leitner L, Schuch K, Jürets A, Itariu BK, Keck M, Grablowitz V, Aszmann OC, Prager G, Staffler G, Zeyda M *et al*: **Immunological blockade of adipocyte inflammation caused by increased matrix metalloproteinase-cleaved osteopontin in obesity.** *Obesity (Silver Spring, Md)* 2015, **23**(4):779-785.
166. Hilvo M, Denkert C, Lehtinen L, Müller B, Brockmöller S, Seppänen-Laakso T, Budczies J, Bucher E, Yetukuri L, Castillo S *et al*: **Novel theranostic opportunities offered by characterization of altered membrane lipid metabolism in breast cancer progression.** *Cancer research* 2011, **71**(9):3236-3245.
167. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Büsselberg D: **Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer.** *Cancer treatment reviews* 2018, **70**:98-111.
168. Renehan AG, Roberts DL, Dive C: **Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms.** *Archives of physiology and biochemistry* 2008, **114**(1):71-83.
169. Gross JM, Yee D: **How does the estrogen receptor work?** *Breast cancer research : BCR* 2002, **4**(2):62-64.
170. Tanic M, Yanowsky K, Rodriguez-Antona C, Andrés R, Márquez-Rodas I, Osorio A, Benitez J, Martinez-Delgado B: **Deregulated miRNAs in hereditary breast cancer revealed a role for miR-30c in regulating KRAS oncogene.** *PloS one* 2012, **7**(6):e38847.
171. Hua H, Zhang H, Kong Q, Jiang Y: **Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer.** *Experimental hematology & oncology* 2018, **7**:24.
172. Hannafon BN, Trigoso YD, Calloway CL, Zhao YD, Lum DH, Welm AL, Zhao ZJ, Blick KE, Dooley WC, Ding WQ: **Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer.** *Breast cancer research : BCR* 2016, **18**(1):90.
173. Yee D, Lee AV: **Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer.** *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2000, **5**(1):107-115.

174. Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ: **Diabetes, Obesity, and Breast Cancer.** *Endocrinology* 2018, **159**(11):3801-3812.
175. Zelenko Z, Gallagher EJ: **Diabetes and cancer.** *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2014, **43**(1):167-185.
176. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, Brancati FL, Wolff AC: **Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**(1):40-46.
177. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiter R, van Eijck CH: **Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer.** *The British journal of surgery* 2013, **100**(11):1421-1429.
178. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, Laughlin GA, Saquib N, Rock CL, Pierce JP: **Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**(1):54-60.
179. Boursi B, Giantonio BJ, Lewis JD, Haynes K, Mamtani R, Yang YX: **Serum glucose and hemoglobin A1C levels at cancer diagnosis and disease outcome.** *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016, **59**:90-98.
180. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, Stehouwer CD, Heine RJ, Jousilahti P, Ruotolo G *et al*: **Diabetes, prediabetes and cancer mortality.** *Diabetologia* 2010, **53**(9):1867-1876.
181. Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R, Wu E, Ma Q: **Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression.** *BioMed research international* 2014, **2014**:461917.
182. Ryu TY, Park J, Scherer PE: **Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression.** *Diabetes & metabolism journal* 2014, **38**(5):330-336.
183. Vaughn AE, Deshmukh M: **Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c.** *Nature cell biology* 2008, **10**(12):1477-1483.
184. Yin S, Dong Y, Li J, Lü J, Hu H: **Penta-1,2,3,4,6-O-galloyl-beta-D-glucose induces senescence-like terminal S-phase arrest in human hepatoma and breast cancer cells.** *Molecular carcinogenesis* 2011, **50**(8):592-600.
185. Dong C, Yuan T, Wu Y, Wang Y, Fan TW, Miriyala S, Lin Y, Yao J, Shi J, Kang T *et al*: **Loss of FBP1 by Snail-mediated repression provides metabolic advantages in basal-like breast cancer.** *Cancer cell* 2013, **23**(3):316-331.
186. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerzyk A, George P, Baker EK, Calkin AC, Brownlee M, Cooper ME, El-Osta A: **Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail.** *Diabetes* 2009, **58**(5):1229-1236.

187. Siebel AL, Fernandez AZ, El-Osta A: **Glycemic memory associated epigenetic changes.** *Biochemical pharmacology* 2010, **80**(12):1853-1859.
188. Park J, Sarode VR, Euhus D, Kittler R, Scherer PE: **Neuregulin 1-HER axis as a key mediator of hyperglycemic memory effects in breast cancer.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012, **109**(51):21058-21063.
189. Kalyanaraman B: **Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism.** *Redox biology* 2017, **12**:833-842.
190. Schoors S, De Bock K, Cantelmo AR, Georgiadou M, Ghesquière B, Cauwenberghs S, Kuchnio A, Wong BW, Quaegebeur A, Goveia J *et al*: **Partial and transient reduction of glycolysis by PFKFB3 blockade reduces pathological angiogenesis.** *Cell metabolism* 2014, **19**(1):37-48.
191. Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, Lee CT, Lopaschuk GD, Puttagunta L, Bonnet S *et al*: **A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth.** *Cancer cell* 2007, **11**(1):37-51.
192. Chang YL, Sheu WH, Lin SY, Liou WS: **Good glycaemic control is associated with a better prognosis in breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus.** *Clinical and experimental medicine* 2018, **18**(3):383-390.
193. Mohamed A, Krajewski K, Cakar B, Ma CX: **Targeted therapy for breast cancer.** *The American journal of pathology* 2013, **183**(4):1096-1112.
194. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R: **Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1988, **6**(7):1076-1087.
195. McGuire WL, Clark GM: **Prognostic factors for recurrence and survival in axillary node-negative breast cancer.** *Journal of steroid biochemistry* 1989, **34**(1-6):145-148.
196. **Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** *Lancet (London, England)* 1998, **352**(9132):930-942.
197. Palmer JR, Castro-Webb N, Bertrand K, Bethea TN, Denis GV: **Type II Diabetes and Incidence of Estrogen Receptor Negative Breast Cancer in African American Women.** *Cancer research* 2017, **77**(22):6462-6469.
198. Shi M, Guo N: **MicroRNA expression and its implications for the diagnosis and therapeutic strategies of breast cancer.** *Cancer treatment reviews* 2009, **35**(4):328-334.
199. Zhao Q, Deng S, Wang G, Liu C, Meng L, Qiao S, Shen L, Zhang Y, Lü J, Li W *et al*: **A direct quantification method for measuring plasma MicroRNAs identified**

- potential biomarkers for detecting metastatic breast cancer.** *Oncotarget* 2016, **7**(16):21865-21874.
200. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, Henderson KD, Smith AW, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Ballard-Barbash R, McTiernan A: **Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**(1):32-39.
201. Irwin ML, Duggan C, Wang CY, Smith AW, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Ballard-Barbash R: **Fasting C-peptide levels and death resulting from all causes and breast cancer: the health, eating, activity, and lifestyle study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**(1):47-53.
202. Belfiore A: **The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer.** *Current pharmaceutical design* 2007, **13**(7):671-686.
203. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S: **Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences.** *International journal of cancer* 2006, **119**(1):236-238.
204. Monaco ME: **Fatty acid metabolism in breast cancer subtypes.** *Oncotarget* 2017, **8**(17):29487-29500.
205. Milgraum LZ, Witters LA, Pasternack GR, Kuhajda FP: **Enzymes of the fatty acid synthesis pathway are highly expressed in in situ breast carcinoma.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 1997, **3**(11):2115-2120.
206. Santos CR, Schulze A: **Lipid metabolism in cancer.** *The FEBS journal* 2012, **279**(15):2610-2623.
207. DuSell CD, Umetani M, Shaul PW, Mangelsdorf DJ, McDonnell DP: **27-hydroxycholesterol is an endogenous selective estrogen receptor modulator.** *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)* 2008, **22**(1):65-77.
208. DuSell CD, McDonnell DP: **27-Hydroxycholesterol: a potential endogenous regulator of estrogen receptor signaling.** *Trends in pharmacological sciences* 2008, **29**(10):510-514.
209. Cruz P, Torres C, Ramírez ME, Epuñán MJ, Valladares LE, Sierralta WD: **Proliferation of human mammary cancer cells exposed to 27-hydroxycholesterol.** *Experimental and therapeutic medicine* 2010, **1**(3):531-536.
210. McCubrey JA, Steelman LS, Bertrand FE, Davis NM, Sokolosky M, Abrams SL, Montalto G, D'Assoro AB, Libra M, Nicoletti F *et al*: **GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer.** *Oncotarget* 2014, **5**(10):2881-2911.
211. McDonnell DP, Park S, Goulet MT, Jasper J, Wardell SE, Chang CY, Norris JD, Guyton JR, Nelson ER: **Obesity, cholesterol metabolism, and breast cancer pathogenesis.** *Cancer research* 2014, **74**(18):4976-4982.
212. Nelson ER, Wardell SE, Jasper JS, Park S, Suchindran S, Howe MK, Carver NJ, Pillai RV, Sullivan PM, Sondhi V *et al*: **27-Hydroxycholesterol links**

- hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology.** *Science (New York, NY)* 2013, **342**(6162):1094-1098.
213. Delort L, Rossary A, Farges MC, Vasson MP, Caldefie-Chézet F: **Leptin, adipocytes and breast cancer: Focus on inflammation and anti-tumor immunity.** *Life sciences* 2015, **140**:37-48.
214. Chen X, Wang Y: **Adiponectin and breast cancer.** *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2011, **28**(4):1288-1295.
215. Hou WK, Xu YX, Yu T, Zhang L, Zhang WW, Fu CL, Sun Y, Wu Q, Chen L: **Adipocytokines and breast cancer risk.** *Chinese medical journal* 2007, **120**(18):1592-1596.
216. Perrier S, Caldefie-Chézet F, Vasson MP: **IL-1 family in breast cancer: potential interplay with leptin and other adipocytokines.** *FEBS letters* 2009, **583**(2):259-265.
217. Liu Q, Luo Q, Halim A, Song G: **Targeting lipid metabolism of cancer cells: A promising therapeutic strategy for cancer.** *Cancer letters* 2017, **401**:39-45.
218. Zimta AA, Tigu AB, Muntean M, Cenariu D, Slaby O, Berindan-Neagoe I: **Molecular Links between Central Obesity and Breast Cancer.** *International journal of molecular sciences* 2019, **20**(21).
219. Smith U, Gale EA: **Does diabetes therapy influence the risk of cancer?** *Diabetologia* 2009, **52**(9):1699-1708.
220. Simon D, Balkau B: **Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer.** *Diabetes & metabolism* 2010, **36**(3):182-191.
221. Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, Vasquez DS, Joshi A, Gwinn DM, Taylor R *et al*: **Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy.** *Science (New York, NY)* 2011, **331**(6016):456-461.
222. Menendez JA, Oliveras-Ferraros C, Cufí S, Corominas-Faja B, Joven J, Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A: **Metformin is synthetically lethal with glucose withdrawal in cancer cells.** *Cell cycle (Georgetown, Tex)* 2012, **11**(15):2782-2792.
223. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Menendez JA: **The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells.** *Cell cycle (Georgetown, Tex)* 2009, **8**(1):88-96.
224. Krishnamurti U, Silverman JF: **HER2 in breast cancer: a review and update.** *Advances in anatomic pathology* 2014, **21**(2):100-107.
225. Ben Sahra I, Laurent K, Giuliano S, Larbret F, Ponzio G, Gounon P, Le Marchand-Brustel Y, Giorgetti-Peraldi S, Cormont M, Bertolotto C *et al*: **Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells.** *Cancer research* 2010, **70**(6):2465-2475.
226. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, DeBerardinis RJ, Zhao F, Viollet B, Thompson CB: **Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin**

- selectively impairs p53-deficient tumor cell growth.** *Cancer research* 2007, **67**(14):6745-6752.
227. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X: **Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I.** *The Journal of biological chemistry* 2000, **275**(1):223-228.
228. Algire C, Amrein L, Zakikhani M, Panasci L, Pollak M: **Metformin blocks the stimulative effect of a high-energy diet on colon carcinoma growth in vivo and is associated with reduced expression of fatty acid synthase.** *Endocrine-related cancer* 2010, **17**(2):351-360.
229. Hwang YP, Jeong HG: **Metformin blocks migration and invasion of tumour cells by inhibition of matrix metalloproteinase-9 activation through a calcium and protein kinase Calpha-dependent pathway: phorbol-12-myristate-13-acetate-induced/extracellular signal-regulated kinase/activator protein-1.** *British journal of pharmacology* 2010, **160**(5):1195-1211.
230. Tan BK, Adya R, Chen J, Lehnert H, Sant Cassia LJ, Randeve HS: **Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(3):808-816.
231. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA: **Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin.** *Diabetes care* 2006, **29**(2):254-258.
232. Tang GH, Satkunam M, Pond GR, Steinberg GR, Blandino G, Schünemann HJ, Muti P: **Association of Metformin with Breast Cancer Incidence and Mortality in Patients with Type II Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2018, **27**(6):627-635.
233. Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Menendez JA: **Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena.** *Cell cycle (Georgetown, Tex)* 2010, **9**(6):1057-1064.
234. Christensen MMH, Højlund K, Hother-Nielsen O, Stage TB, Damkier P, Beck-Nielsen H, Brøsen K: **Steady-state pharmacokinetics of metformin is independent of the OCT1 genotype in healthy volunteers.** *European journal of clinical pharmacology* 2015, **71**(6):691-697.
235. Zhuang Y, Miskimins WK: **Metformin induces both caspase-dependent and poly(ADP-ribose) polymerase-dependent cell death in breast cancer cells.** *Molecular cancer research : MCR* 2011, **9**(5):603-615.
236. Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, Giorgetti-Peraldi S, Colosetti P, Auburger P, Tanti JF, Le Marchand-Brustel Y, Bost F: **The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level.** *Oncogene* 2008, **27**(25):3576-3586.

237. Queiroz EA, Puukila S, Eichler R, Sampaio SC, Forsyth HL, Lees SJ, Barbosa AM, Dekker RF, Fortes ZB, Khaper N: **Metformin induces apoptosis and cell cycle arrest mediated by oxidative stress, AMPK and FOXO3a in MCF-7 breast cancer cells.** *PLoS one* 2014, **9**(5):e98207.
238. Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Manson JE, Aragaki AK, Rohan T, Ipp E, Kaklamani VG, Vitolins M, Wallace R *et al*: **Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012, **30**(23):2844-2852.
239. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, Hsu L, Hung MC, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM: **Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(20):3297-3302.
240. Hatoum D, McGowan EM: **Recent advances in the use of metformin: can treating diabetes prevent breast cancer?** *BioMed research international* 2015, **2015**:548436.
241. Camacho L, Dasgupta A, Jiralerspong S: **Metformin in breast cancer - an evolving mystery.** *Breast cancer research : BCR* 2015, **17**(1):88.
242. Faria J, Negalha G, Azevedo A, Martel F: **Metformin and Breast Cancer: Molecular Targets.** *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2019, **24**(2):111-123.
243. Currie CJ, Poole CD, Gale EA: **The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes.** *Diabetologia* 2009, **52**(9):1766-1777.
244. Nauck MA, Jensen TJ, Rosenkilde C, Calanna S, Buse JB: **Neoplasms Reported With Liraglutide or Placebo in People With Type 2 Diabetes: Results From the LEADER Randomized Trial.** *Diabetes care* 2018, **41**(8):1663-1671.
245. Rensing KL, Houttuijn Bloemendaal FM, Weijers EM, Richel DJ, Büller HR, Koolwijk P, van der Loos CM, Twickler TB, von der Thüsen JH: **Could recombinant insulin compounds contribute to adenocarcinoma progression by stimulating local angiogenesis?** *Diabetologia* 2010, **53**(5):966-970.
246. Liefvendahl E, Arnqvist HJ: **Mitogenic effect of the insulin analogue glargine in malignant cells in comparison with insulin and IGF-I.** *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 2008, **40**(6):369-374.
247. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H: **Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells.** *Diabetes/metabolism research and reviews* 2009, **25**(1):41-49.
248. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT: **Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study.** *Diabetologia* 2009, **52**(9):1732-1744.

249. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M: **Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer.** *Diabetologia* 2011, **54**(9):2254-2262.
250. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC *et al*: **Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia.** *The New England journal of medicine* 2012, **367**(4):319-328.
251. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL: **Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013, **98**(2):668-677.
252. Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S: **Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies.** *Diabetes care* 2016, **39**(3):486-494.
253. **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).** *Jama* 2001, **285**(19):2486-2497.
254. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** *Circulation* 2002, **106**(25):3143-3421.
255. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: **Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation.** *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2006, **23**(5):469-480.
256. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr. *et al*: **Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.** *Circulation* 2005, **112**(17):2735-2752.
257. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A *et al*: **2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.** *European heart journal* 2018, **39**(33):3021-3104.
258. Farcet A, Delalande G, Oliver C, Retornaz F: **[About the HbA1c in the elderly].** *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement* 2016, **14**(1):42-48.
259. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** *Lancet (London, England)* 1998, **352**(9131):837-853.
260. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: **Association of glycaemia with macrovascular and**

- microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.** *BMJ (Clinical research ed)* 2000, **321**(7258):405-412.
261. Pugliese G: **Updating the natural history of diabetic nephropathy.** *Acta diabetologica* 2014, **51**(6):905-915.
262. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufile M, Berrut G, Fauvel JP, Gin H, Nitenberg A *et al*: **Microalbuminuria and urinary albumin excretion: French clinical practice guidelines.** *Diabetes & metabolism* 2007, **33**(4):303-309.
263. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC: **Enzymatic determination of total serum cholesterol.** *Clinical chemistry* 1974, **20**(4):470-475.
264. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: **Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.** *Clinical chemistry* 1972, **18**(6):499-502.
265. Fossati P, Prencipe L: **Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide.** *Clinical chemistry* 1982, **28**(10):2077-2080.
266. Singh B, Smith JA, Axelrod DM, Ameri P, Levitt H, Danoff A, Lesser M, de Angelis C, Illa-Bochaca I, Lubitz S *et al*: **Insulin-like growth factor-I inhibition with pasireotide decreases cell proliferation and increases apoptosis in pre-malignant lesions of the breast: a phase 1 proof of principle trial.** *Breast cancer research : BCR* 2014, **16**(6):463.
267. Samavat H, Kurzer MS: **Estrogen metabolism and breast cancer.** *Cancer letters* 2015, **356**(2 Pt A):231-243.
268. García-Esquinas E, Guinó E, Castaño-Vinyals G, Pérez-Gómez B, Llorca J, Altzibar JM, Peiró-Pérez R, Martín V, Moreno-Iribas C, Tardón A *et al*: **Association of diabetes and diabetes treatment with incidence of breast cancer.** *Acta diabetologica* 2016, **53**(1):99-107.
269. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC: **Diabetes and risk of breast cancer in Asian-American women.** *Carcinogenesis* 2007, **28**(7):1561-1566.
270. Maskarinec G, Shvetsov YB, Conroy SM, Haiman CA, Setiawan VW, Le Marchand L: **Type 2 diabetes as a predictor of survival among breast cancer patients: the multiethnic cohort.** *Breast cancer research and treatment* 2019, **173**(3):637-645.
271. Sanderson M, Peltz G, Perez A, Johnson M, Vernon SW, Fernandez ME, Fadden MK: **Diabetes, physical activity and breast cancer among Hispanic women.** *Cancer epidemiology* 2010, **34**(5):556-561.
272. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S: **Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study.** *International journal of cancer* 1990, **46**(5):796-800.
273. Ewertz M, Duffy SW: **Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in Denmark.** *British journal of cancer* 1988, **58**(1):99-104.

274. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr.: **Menstrual factors and risk of breast cancer.** *Cancer investigation* 1988, **6**(3):245-254.
275. La Vecchia C, Decarli A, di Pietro S, Franceschi S, Negri E, Parazzini F: **Menstrual cycle patterns and the risk of breast disease.** *European journal of cancer & clinical oncology* 1985, **21**(4):417-422.
276. Apter D, Vihko R: **Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1983, **57**(1):82-86.
277. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Aoki K, Cole P, deWaard F, Kauraniemi T, Morgan RW, Purde M *et al*: **Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk.** *International journal of cancer* 1982, **29**(1):13-16.
278. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Cole P, deWaard F, Kauraniemi T, Polychronopoulou A, Ravnihar B, Stormby N *et al*: **Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk.** *International journal of cancer* 1982, **30**(4):427-431.
279. Apter D, Reinilä M, Vihko R: **Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood.** *International journal of cancer* 1989, **44**(5):783-787.
280. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS, Jr.: **Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk.** *American journal of epidemiology* 1988, **128**(5):962-979.
281. Lubin JH, Burns PE, Blot WJ, Lees AW, May C, Morris LE, Fraumeni JF, Jr.: **Risk factors for breast cancer in women in northern Alberta, Canada, as related to age at diagnosis.** *Journal of the National Cancer Institute* 1982, **68**(2):211-217.
282. Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P, Dardanoni G, Decarli A, Palli D, Parazzini F, Rosselli del Turco M: **Risk factors for breast cancer: pooled results from three Italian case-control studies.** *American journal of epidemiology* 1988, **128**(6):1207-1215.
283. Helmrich SP, Shapiro S, Rosenberg L, Kaufman DW, Slone D, Bain C, Miettinen OS, Stolley PD, Rosenshein NB, Knapp RC *et al*: **Risk factors for breast cancer.** *American journal of epidemiology* 1983, **117**(1):35-45.
284. Kvåle G, Heuch I: **Menstrual factors and breast cancer risk.** *Cancer* 1988, **62**(8):1625-1631.
285. Paffenbarger RS, Jr., Kampert JB, Chang HG: **Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause.** *American journal of epidemiology* 1980, **112**(2):258-268.
286. Choi NW, Howe GR, Miller AB, Matthews V, Morgan RW, Munan L, Burch JD, Feather J, Jain M, Kelly A: **An epidemiologic study of breast cancer.** *American journal of epidemiology* 1978, **107**(6):510-521.
287. Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J: **Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women.** *American journal of epidemiology* 1985, **121**(5):664-674.

288. Yuan JM, Yu MC, Ross RK, Gao YT, Henderson BE: **Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai.** *Cancer research* 1988, **48**(7):1949-1953.
289. Wang QS, Ross RK, Yu MC, Ning JP, Henderson BE, Kimm HT: **A case-control study of breast cancer in Tianjin, China.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1992, **1**(6):435-439.
290. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Valaoras VG, Yuasa S: **Age at first birth and breast cancer risk.** *Bulletin of the World Health Organization* 1970, **43**(2):209-221.
291. Salber EJ, Trichopoulos D, MacMahon B: **Lactation and reproductive histories of breast cancer patients in Boston, 1965-66.** *Journal of the National Cancer Institute* 1969, **43**(5):1013-1024.
292. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF, Jr.: **Reproductive factors in the aetiology of breast cancer.** *British journal of cancer* 1983, **47**(6):757-762.
293. Bain C, Willett W, Rosner B, Speizer FE, Belanger C, Hennekens CH: **Early age at first birth and decreased risk of breast cancer.** *American journal of epidemiology* 1981, **114**(5):705-709.
294. MacMahon B, Purde M, Cramer D, Hint E: **Association of breast cancer risk with age at first and subsequent births: a study in the population of the Estonian Republic.** *Journal of the National Cancer Institute* 1982, **69**(5):1035-1038.
295. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW: **The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group.** *Journal of clinical epidemiology* 1989, **42**(10):963-973.
296. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, Møller A, Soini I, Tulinius H: **Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries.** *International journal of cancer* 1990, **46**(4):597-603.
297. Kwa HG, Cleton F, Bulbrook RD, Wang DY, Hayward JL: **Plasma prolactin levels and breast cancer: relation to parity, weight and height, and age at first birth.** *International journal of cancer* 1981, **28**(1):31-34.
298. Musey VC, Collins DC, Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JR: **Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin.** *The New England journal of medicine* 1987, **316**(5):229-234.
299. Yu MC, Gerkins VR, Henderson BE, Brown JB, Pike MC: **Elevated levels of prolactin in nulliparous women.** *British journal of cancer* 1981, **43**(6):826-831.
300. Bernstein L, Pike MC, Ross RK, Judd HL, Brown JB, Henderson BE: **Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women.** *Journal of the National Cancer Institute* 1985, **74**(4):741-745.
301. Van Houten C, Burger H, Peeters PH, Grobbee DE, Van Noord PA, Leufkens HG: **Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over**

- 55 years of age: the DOM cohort.** *International journal of cancer* 2000, **87**(4):591-594.
302. Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ishida T, Fukao A, Tsuji I, Ohuchi N: **Reproductive factors, exogenous female hormone use and breast cancer risk in Japanese: the Miyagi Cohort Study.** *Cancer causes & control : CCC* 2010, **21**(1):135-145.
303. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, McDonald JA, Daling JR, Bernstein L, Malone KE *et al*: **Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer.** *Contraception* 2012, **85**(4):342-350.
304. Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI: **Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age.** *Cancer research* 2014, **74**(15):4078-4089.
305. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL *et al*: **Oral contraceptives and the risk of breast cancer.** *The New England journal of medicine* 2002, **346**(26):2025-2032.
306. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA: **Breast cancers among very young premenopausal women (United States).** *Cancer causes & control : CCC* 2003, **14**(2):151-160.
307. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA: **Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women.** *British journal of cancer* 2003, **88**(1):50-57.
308. **Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.** *Lancet (London, England)* 1996, **347**(9017):1713-1727.
309. Jernström H, Loman N, Johannsson OT, Borg A, Olsson H: **Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing.** *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2005, **41**(15):2312-2320.
310. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, Neuhausen SL, Karlan B, Kim-Sing C, Huzarski T *et al*: **Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers.** *Breast cancer research and treatment* 2014, **143**(3):579-586.
311. Alexander FE, Roberts MM: **The menopause and breast cancer.** *Journal of epidemiology and community health* 1987, **41**(2):94-100.
312. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC: **Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk?** *Cancer* 1985, **56**(5):1206-1208.
313. MacMahon B, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Trichopoulos D, Valaoras VG, Yuasa S: **Lactation and cancer of the breast. A summary of an international study.** *Bulletin of the World Health Organization* 1970, **42**(2):185-194.

314. McTiernan A, Thomas DB: **Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. Results from a case-control study.** *American journal of epidemiology* 1986, **124**(3):353-358.
315. Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC: **Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility, Costa Rica, 1984-85.** *International journal of cancer* 1987, **40**(6):747-754.
316. Adami HO, Bergström R, Lund E, Meirik O: **Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway.** *British journal of cancer* 1990, **62**(1):122-126.
317. Yoo KY, Tajima K, Kuroishi T, Hirose K, Yoshida M, Miura S, Murai H: **Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan.** *American journal of epidemiology* 1992, **135**(7):726-733.
318. London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner BA, Corsano K, Speizer FE: **Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women.** *American journal of epidemiology* 1990, **132**(1):17-26.
319. Tao SC, Yu MC, Ross RK, Xiu KW: **Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing.** *International journal of cancer* 1988, **42**(4):495-498.
320. Talamini R, Franceschi S, Favero A, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C: **Selected medical conditions and risk of breast cancer.** *British journal of cancer* 1997, **75**(11):1699-1703.
321. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE: **Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study.** *Diabetes care* 2003, **26**(6):1752-1758.
322. Jung SJ, Song M, Choi JY, Song N, Park SK, Yoo KY, Kang D: **Association of selected medical conditions with breast cancer risk in Korea.** *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi* 2013, **46**(6):346-352.
323. Jordan S, Lim L, Vilainerun D, Banks E, Sripaiboonkij N, Seubsman SA, Sleigh A, Bain C: **Breast cancer in the Thai Cohort Study: an exploratory case-control analysis.** *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2009, **18**(5):299-303.
324. Lipscombe LL, Chan WW, Yun L, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA: **Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors.** *Diabetologia* 2013, **56**(3):476-483.
325. Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A, Olmer L, Goldfracht M, Freedman LS: **Time-Dependent Risk of Cancer After a Diabetes Diagnosis in a Cohort of 2.3 Million Adults.** *American journal of epidemiology* 2016, **183**(12):1098-1106.
326. Cleveland RJ, North KE, Stevens J, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD: **The association of diabetes with breast cancer incidence and mortality in the Long Island Breast Cancer Study Project.** *Cancer causes & control : CCC* 2012, **23**(7):1193-1203.

327. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC: **Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk.** *Jama* 1997, **278**(17):1407-1411.
328. Lee KR, Hwang IC, Han KD, Jung J, Seo MH: **Waist circumference and risk of breast cancer in Korean women: A nationwide cohort study.** *International journal of cancer* 2018, **142**(8):1554-1559.
329. Kabat GC, Kim MY, Lee JS, Ho GY, Goings SB, Beebe-Dimmer J, Manson JE, Chlebowski RT, Rohan TE: **Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2017, **26**(12):1730-1735.
330. Wang XL, Jia CX, Liu LY, Zhang Q, Li YY, Li L: **Obesity, diabetes mellitus, and the risk of female breast cancer in Eastern China.** *World journal of surgical oncology* 2013, **11**:71.
331. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, Poehlman ET: **Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women.** *Diabetes care* 2001, **24**(5):925-932.
332. Hajian-Tilaki KO, Gholizadehpasha AR, Bozorgzadeh S, Hajian-Tilaki E: **Body mass index and waist circumference are predictor biomarkers of breast cancer risk in Iranian women.** *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2011, **28**(4):1296-1301.
333. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S: **Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio.** *European journal of clinical nutrition* 2010, **64**(1):2-5.
334. Breslow RA, Ballard-Barbash R, Munoz K, Graubard BI: **Long-term recreational physical activity and breast cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2001, **10**(7):805-808.
335. Ueji M, Ueno E, Osei-Hyiaman D, Takahashi H, Kano K: **Physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study of Japanese women.** *Journal of epidemiology* 1998, **8**(2):116-122.
336. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L: **Lifetime exercise activity and breast cancer risk among post-menopausal women.** *British journal of cancer* 1999, **80**(11):1852-1858.
337. Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM: **Physical activity and breast cancer risk in the College Alumni Health Study (United States).** *Cancer causes & control : CCC* 1998, **9**(4):433-439.

338. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA: **A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk.** *Archives of internal medicine* 1999, **159**(19):2290-2296.
339. Dirx MJ, Voorrips LE, Goldbohm RA, van den Brandt PA: **Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study.** *Cancer* 2001, **92**(6):1638-1649.
340. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M: **Physical activity and the risk of breast cancer.** *The New England journal of medicine* 1997, **336**(18):1269-1275.
341. Friedenreich CM, Orenstein MR: **Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms.** *The Journal of nutrition* 2002, **132**(11 Suppl):3456s-3464s.
342. Kriska AM, Edelstein SL, Hamman RF, Otto A, Bray GA, Mayer-Davis EJ, Wing RR, Horton ES, Haffner SM, Regensteiner JG: **Physical activity in individuals at risk for diabetes: Diabetes Prevention Program.** *Medicine and science in sports and exercise* 2006, **38**(5):826-832.
343. Wiseman M: **The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.** *The Proceedings of the Nutrition Society* 2008, **67**(3):253-256.
344. Carstensen B, Witte DR, Friis S: **Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects.** *Diabetologia* 2012, **55**(4):948-958.
345. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL: **Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.** *Jama* 2008, **300**(23):2754-2764.
346. Zhao XB, Ren GS: **Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis.** *Medicine* 2016, **95**(49):e5602.
347. Shao S, Gill AA, Zahm SH, Jatoi I, Shriver CD, McGlynn KA, Zhu K: **Diabetes and Overall Survival among Breast Cancer Patients in the U.S. Military Health System.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2018, **27**(1):50-57.
348. Buono G, Crispo A, Giuliano M, De Angelis C, Schettini F, Forestieri V, Lauria R, Pensabene M, De Laurentiis M, Augustin LSA *et al*: **Combined effect of obesity and diabetes on early breast cancer outcome: a prospective observational study.** *Oncotarget* 2017, **8**(70):115709-115717.
349. Jordan JH, Thwin SS, Lash TL, Buist DS, Field TS, Haque R, Pawloski PA, Petersen HV, Prout MN, Quinn VP *et al*: **Incident comorbidities and all-cause mortality among 5-year survivors of Stage I and II breast cancer diagnosed at age 65 or older: a prospective-matched cohort study.** *Breast cancer research and treatment* 2014, **146**(2):401-409.

350. **Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment.** *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014, **2**(8):634-647.
351. Marble A, Mc KL: **Islet-cell tumor of the pancreas with hyperinsulinism; a report of six cases.** *The New England journal of medicine* 1946, **235**(18):637-645.
352. Pollak M: **The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update.** *Nature reviews Cancer* 2012, **12**(3):159-169.
353. Orgel E, Mittelman SD: **The links between insulin resistance, diabetes, and cancer.** *Current diabetes reports* 2013, **13**(2):213-222.
354. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M: **Latest insights into the risk of cancer in diabetes.** *Journal of diabetes investigation* 2013, **4**(3):225-232.
355. Baxter RC: **IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights.** *Nature reviews Cancer* 2014, **14**(5):329-341.
356. Richardson LC, Pollack LA: **Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer.** *Nature clinical practice Oncology* 2005, **2**(1):48-53.
357. Muti P, Quattrin T, Grant BJ, Krogh V, Micheli A, Schünemann HJ, Ram M, Freudenheim JL, Sieri S, Trevisan M *et al*: **Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2002, **11**(11):1361-1368.
358. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S: **Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study.** *Cancer causes & control : CCC* 2004, **15**(3):267-275.
359. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GY, Xue X, Anderson GL *et al*: **Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women.** *Journal of the National Cancer Institute* 2009, **101**(1):48-60.
360. Chodick G, Zucker I: **Diabetes, gestational diabetes and the risk of cancer in women: epidemiologic evidence and possible biologic mechanisms.** *Women's health (London, England)* 2011, **7**(2):227-237.
361. Formica V, Tesauro M, Cardillo C, Roselli M: **Insulinemia and the risk of breast cancer and its relapse.** *Diabetes, obesity & metabolism* 2012, **14**(12):1073-1080.
362. Jousheghany F, Phelps J, Crook T, Hakkak R: **Relationship between level of HbA1C and breast cancer.** *BBA clinical* 2016, **6**:45-48.
363. Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT: **Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review.** *Breast cancer research and treatment* 2012, **135**(3):639-646.
364. Yang T, Yang Y, Liu S: **Association between Metformin Therapy and Breast Cancer Incidence and Mortality: Evidence from a Meta-Analysis.** *Journal of breast cancer* 2015, **18**(3):264-270.

365. Redaniel MT, Jeffreys M, May MT, Ben-Shlomo Y, Martin RM: **Associations of type 2 diabetes and diabetes treatment with breast cancer risk and mortality: a population-based cohort study among British women.** *Cancer causes & control : CCC* 2012, **23**(11):1785-1795.
366. Bronsveld HK, ter Braak B, Karlstad Ø, Vestergaard P, Starup-Linde J, Bazelier MT, De Bruin ML, de Boer A, Siezen CL, van de Water B *et al*: **Treatment with insulin (analogues) and breast cancer risk in diabetics; a systematic review and meta-analysis of in vitro, animal and human evidence.** *Breast cancer research : BCR* 2015, **17**(1):100.
367. Hong JL, Jonsson Funk M, Buse JB, Henderson LM, Lund JL, Pate V, Stürmer T: **Comparative Effect of Initiating Metformin Versus Sulfonylureas on Breast Cancer Risk in Older Women.** *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2017, **28**(3):446-454.
368. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P: **Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator.** *Journal of the American College of Cardiology* 2009, **53**(5 Suppl):S14-20.
369. Monnier L, Colette C, Mas E, Michel F, Cristol JP, Boegner C, Owens DR: **Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy.** *Diabetologia* 2010, **53**(3):562-571.
370. Monnier L, Colette C, Michel F, Cristol JP, Owens DR: **Insulin therapy has a complex relationship with measure of oxidative stress in type 2 diabetes: a case for further study.** *Diabetes/metabolism research and reviews* 2011, **27**(4):348-353.
371. Danilo C, Frank PG: **Cholesterol and breast cancer development.** *Current opinion in pharmacology* 2012, **12**(6):677-682.
372. Laisupasin P, Thompat W, Sukarayodhin S, Sornprom A, Sudjaroen Y: **Comparison of Serum Lipid Profiles between Normal Controls and Breast Cancer Patients.** *Journal of laboratory physicians* 2013, **5**(1):38-41.
373. Boyd NF, McGuire V, Fishell E, Kuriov V, Lockwood G, Trichler D: **Plasma lipids in premenopausal women with mammographic dysplasia.** *British journal of cancer* 1989, **59**(5):766-771.
374. Ray G, Husain SA: **Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer.** *Clinical biochemistry* 2001, **34**(1):71-76.
375. Agheli N, Therwath A: **Nutrition, dietary fat and breast cancer--a review.** *Indian journal of cancer* 1994, **31**(4):218-225.
376. Bernstein L, Ross RK: **Endogenous hormones and breast cancer risk.** *Epidemiologic reviews* 1993, **15**(1):48-65.
377. Tikkanen MJ, Nikkilä EA, Kuusi T, Sipinen SU: **High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1982, **54**(6):1113-1117.

378. Kaaks R: **Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link?** *Cancer causes & control : CCC* 1996, **7**(6):605-625.
379. Høyer AP, Engholm G: **Serum lipids and breast cancer risk: a cohort study of 5,207 Danish women.** *Cancer causes & control : CCC* 1992, **3**(5):403-408.
380. Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, Krieger N, Newman B, Vogelman JH, Orentreich N: **Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1998, **7**(6):483-488.
381. Bani IA, Williams CM, Boulter PS, Dickerson JW: **Plasma lipids and prolactin in patients with breast cancer.** *British journal of cancer* 1986, **54**(3):439-446.
382. Kökoğlu E, Karaarslan I, Karaarslan HM, Baloğlu H: **Alterations of serum lipids and lipoproteins in breast cancer.** *Cancer letters* 1994, **82**(2):175-178.
383. Schreier LE, Berg GA, Basilio FM, Lopez GI, Etkin AE, Wikinski RL: **Lipoprotein alterations, abdominal fat distribution and breast cancer.** *Biochemistry and molecular biology international* 1999, **47**(4):681-690.
384. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF: **Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women.** *Stroke* 2001, **32**(5):1104-1111.
385. Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, Chow SN, Lee YT: **Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight--the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study.** *Atherosclerosis* 2002, **161**(2):409-415.
386. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G: **Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment.** *Diabetes* 2005, **54 Suppl 2**:S68-72.
387. Nouri N, Malek R, Lezzar A: **Le diabète latent autoimmun de l'adulte Le diabète LADA Caractéristiques phénotypiques, immunologiques, métaboliques et génétiques;** 2016.

ANNEXES

Annexe 1 : les études randomisées dans le diabète de type 2

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), **VADT** (Veterans Affairs Diabetes Trial, **ADVANCE** (Diabetes and Vascular Disease, Perindopril and Indapamide Controlled Evaluation), **ACCORD**, (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes).

UKPDS est l'étude la plus importante et la plus longue de l'histoire du diabète. Elle a impliqué 20 centres britanniques de diabétologie et le recrutement des patients s'est étalé de 1977 à 1991. L'objectif principal était d'évaluer si le contrôle rigoureux de la glycémie réduit, chez les diabétiques de type 2, le risque de complications macro- et microvasculaires et si l'un des traitements antidiabétiques présente un avantage particulier. Une diminution de 1 % de l'HbA1c était associée à une réduction des complications microvasculaires de 37 %, des infarctus de 14 % et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) de 12 %.

Puis, ont été publiées en 2008 les trois autres grandes études : VADT, ADVANCE et ACCORD et dans lesquelles les objectifs glycémiques différaient et concernaient des populations plus âgées que celle de l'UKPDS avec une plus grande ancienneté du diabète. Près de 30 % des patients étaient en prévention secondaire. Le traitement intensif a globalement permis d'obtenir une diminution des complications microangiopathiques au prix d'une majoration des hypoglycémies. En revanche, malgré une tendance favorable dans les études ADVANCE et VADT, aucune amélioration significative des complications macrovasculaires, notamment cardiaques, n'a été notée. Ce fait provient très probablement de la durée relativement courte de ces études (3 à 5 ans) au regard de celle de l'UKPDS qui a duré 20 ans. Leurs résultats étaient en effet proches de ceux de l'UKPDS lors des observations initiales publiées en 1998 alors que dix ans plus tard, dans cette même étude, la protection cardiovasculaire d'un bon équilibre glycémique est clairement apparue.

Le suivi de l'étude VADT après une durée globale de suivi de près de dix ans a confirmé ces données puisque les événements cardiovasculaires ont diminué de 17 % dans le bras initialement intensif. Cependant, la diminution de la mortalité cardiovasculaire de 12 % n'a pas atteint le seuil de la significativité.

L'effet de l'équilibre glycémique sur les complications macroangiopathiques ne se manifeste donc qu'à long terme contrairement à ce qui se passe pour la microangiopathie.

Enfin, une majoration de la mortalité a été observée dans le bras intensif de l'étude ACCORD dont les objectifs glycémiques étaient les plus ambitieux. Après l'arrêt prématuré de cette étude, les HbA_{1c} des deux groupes sont devenues semblables mais la mortalité globale est restée plus élevée dans le groupe initialement traité de façon intensive. Cette mortalité s'est avérée plus importante chez les sujets du groupe intensif qui n'avaient pas répondu au traitement et n'avaient pas atteint les objectifs. En revanche, les sujets qui avaient bien répondu au traitement tiraient bénéfice de l'amélioration de l'HbA_{1c}. Les hypoglycémies, initialement mises en cause, semblent en fait un marqueur de la fragilité des patients plutôt que directement responsables de la majoration des décès.

Annexe 2 : Le grade histo-pronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Grade composé de trois éléments : le nombre des mitoses, le grade nucléaire (degré de différenciation) et l'anisonucléose, c'est-à-dire la forme et la taille du noyau, ainsi que de la différenciation du stroma.

Le grade est défini par l'apparence des cellules cancéreuses qu'on compare à celle des cellules normales. Pour établir le grade du cancer du sein, le pathologiste examine au microscope un échantillon de tissu prélevé dans la tumeur. Le pathologiste évalue également certaines caractéristiques particulières des cellules cancéreuses afin d'assigner un grade de 1 à 3 au cancer du sein. Plus ce nombre est bas, plus le grade l'est aussi.

On utilise le terme différenciation pour désigner à quel point les cellules cancéreuses sont différentes.

Les cellules cancéreuses de bas grade sont bien différenciées. Elles ont presque l'air de cellules normales. Elles ont tendance à se développer lentement et risquent moins de se propager.

Les cellules cancéreuses de haut grade sont peu différenciées ou indifférenciées. Leur apparence est moins normale, ou plus anormale. Elles ont tendance à se développer plus rapidement et sont plus susceptibles de se propager que les cellules cancéreuses de bas grade.

L'activité mitotique est considérée comme un facteur prédictif de réponse :

il existerait une corrélation entre un faible nombre de mitoses et l'hormonosensibilité de la tumeur.

À l'inverse, un nombre élevé de mitoses peut être prédictif d'une bonne chimio-sensibilité. Ainsi, des patientes avec une tumeur de grade III ont un risque relatif de rechute multiplié par 4,4 par rapport aux tumeurs de grade I.

Le grade III est un facteur prédictif de chimiosensibilité et d'hormonorésistance.

Annexe 3 : Marqueur de prolifération :Ki67

C'est une protéine nucléaire non-histone, impliquée dans les 1^{ères} étapes de synthèse de l'ARN ribosomal par l'enzyme ARN polymérase I.

Il s'agit d'un marqueur facile à doser en immunohistochimie.

Un scoring a été mis en œuvre et depuis sa découverte plusieurs seuils ont été retenus pour se réunir à celui de 20-29% ou à 25% (le plus significatif).

Ce score permet de distinguer les tumeurs luminal A et luminal B.

Annexe 4 : L'anti oncogène P53

Il s'agit d'un facteur de transcription qui régule l'expression de plusieurs gènes ou le cycle cellulaire.

En effet, la protéine p53 est un facteur de transcription qui joue un rôle important dans le cancer. Découverte en 1979, elle se lie à l'ADN et favorise l'expression de gènes qui doivent réparer les dommages cellulaires.

La protéine p53 exerce un contrôle sur le cycle cellulaire et interagit avec des dizaines de gènes.

Le gène TP53 (tumor protein 53) est inactivé dans près de 50% des cancers.

Le taux d'ARNm de P53 est bas dans une grande proportion de tumeurs mammaires

Annexe 5 : HER2 / neu ou c erb B2

Oncogène impliqué dans les phénomènes de croissance cellulaire anormale.

Cet oncogène fait partie de la famille des récepteurs de facteurs de croissance incluant l'EGFR (HER1 ou c-erb B1), HER2 (c-erb B2), HER3 (c-erb B3) et HER4 (c-erb B4).

L'amplification ou la surexpression du gène HER2 (10 à 20% des cancers du sein) est à l'origine d'une activation des récepteurs stimulant la croissance cellulaire et est un facteur de mauvais pronostic chez les patientes N+.

Ce facteur est prédictif et rend la tumeur sensible à une thérapie ciblée : le Trastuzumab)

Annexe 6 : Tumor Infiltrating Lymphocytes **(TILS)**

Ce sont des cellules immunes de différentes catégories dont des lymphocytes T cytotoxiques et helpers mais aussi des lymphocytes B, des macrophages, des cellules natural killer et des cellules dendritiques.

Ces dernières années, la recherche clinique s'est penchée sur l'immunogénicité tumorale et qui est un facteur important dans la biologie du cancer du sein et la réponse thérapeutique.

Le degré d'infiltrat en TIL va devenir un facteur pronostique majeur mais aussi un marqueur prédictif de réponse thérapeutique.

Annexe 7 : Fiche technique de l'étude (Questionnaire)

Hôpital : Didouche mourad MRUC UC

Identification de l'enquêteur : Date.....

Identification de la patiente : (en majuscule)

Nom :

Prénom :

Date de naissance :/...../.....(j/mm/aaaa)

Age :

Origine :

Tel : **Adresse :**

Profession : Sans profession

Statut marital : Mariée Célibataire Divorcée veuve

Niveau socio-économique : bas moyen élevé

Activité physique : > à 5heures/ semaine < à 5heures/ semaine

Habitudes toxiques :

Tabac : oui non si oui, nombre de paquets/ an :/an

Tabac à chiquer : oui non alcool : oui non : drogues : oui non

Niveau d'études : primaire moyen secondaire universitaire post graduation
sans

Antécédents personnels :

Médicaux : hyperlipidémie goitre nodule thyroïdien

Autre cancer : oui non si oui, préciser le siège ou le type.....

Maladies cardio vasculaires : oui non

Dyslipidémie : oui non

Chirurgicaux :

Gynécologiques :

Age des premières règles :..... Age lors de la première grossesse :.....

Contraception : oui non si oui, laquelle ?

Allaitement : oui non

Ménopause : oui non si oui, à quel âge ?.....

Antécédents familiaux :

Cancer du sein : oui non

Si oui, quel (s) membre(s) de la famille atteint ?

Diabète sucré : oui non

Si oui, quel (s) membre(s) de la famille atteint ?

Histoire du diabète :

Age de découverte du diabète :.....

Année de découverte du diabète :.....

Type de diabète : DT1 DT2 Diabète gestationnel Diabète secondaire

Traitement antérieur du diabète :

Régime seul : oui non

Anti diabétique oral seul : oui non

Nom (s) de (s) ADO :..... Durée de la prise :.....(années ou mois ou jours)

Insuline seule : oui non

Nom de l'insuline :.....Durée de la prise :..... (années ou mois ou jours)

Anti diabétiques oraux + insuline : oui non

Noms des anti diabétiques oraux et insuline :.....

Durée de la prise :.....(années ou mois ou jours)

Traitement actuel du diabète :

Régime seul : oui non

ADO : oui non

Noms des médicaments (dosage + nbre de prise par jour pour chaque médicament) :

.....
.....
.....

Insuline : oui non

Nom de l'insuline (avec nombre d'unités/J) :.....

.....
.....

Complications du diabète :

Rétinopathie diabétique oui non

Si oui, quel stade ? débutante RNP minime RNP modérée R pré proliférante
Proliférante œdème maculaire

néphropathie diabétique oui non

Si oui, quel stade ? stade 3 stade 4 IR

neuropathie diabétique oui non

si oui, laquelle ? N sensitive N motrice N autonome cardiaque

N vésicale N digestive si N digestive, laquelle ?.....

Histoire du cancer :

Age de découverte du cancer :.....

Année de découverte du cancer :.....

Classification / Stade : IHC :

Récepteurs hormonaux : RE RP HER2

Traitement : Chimiothérapie Protocole :

Hormonothérapie Nom du médicament :

Radiothérapie Grays : Nombre de séances :

Chirurgie Type de chirurgie :

Thérapie ciblée Nom du médicament :

Examen clinique :

Poids (kg) : Taille (m) : BMI : (kg/m²) : Tour de taille (cm) :

TAS (mmHg) : TAD (mmHg) : FC (batts/min) :

Bilan biologique récent (moins de 3 mois) :

Hba1c :

Urée sanguine : créatinine sanguine :

Microalbuminurie des 24h (mg/24h) : créatinurie (mg/24h) :

Ou microalbuminurie / échantillon (rapport albuminurie / créatinurie (mg/g) :

Cholestérol total (g/l) : HDLc (g/l) : LDLc (g/l) :

Triglycérides (g/l) :

ملخص

مقدمة: داء السكري من النوع 2 (T2DM) وسرطان الثدي ، وهما مشكلتان مقلقة للصحة العامة في قرنا و متكرر في بلدنا ، لهما العديد من عوامل الخطر المشتركة بالإضافة إلى الروابط الفيزيولوجية المرضية.

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقدير مدى تكرار ارتباط سرطان الثدي T2DM لدى النساء في ولاية قسنطينة ، مع البحث عن عوامل خطر الإصابة بسرطان الثدي في هذه الفئة من السكان.

المرضى والأساليب: هذه دراسة وصفية محتملة متعددة المراكز ، تجري من 1 جانفي 2019 حتى 31 ديسمبر 2020 في النساء المصابات بالـ T2DM المرتبط بسرطان الثدي الذي تم تشخيصه حديثاً. كان المرضى قد أجابوا على استبيان وخضعوا لفحص سريري ومختبر .

النتائج: تم فحص 901 سيدة مصابة بسرطان الثدي خلال فترة الدراسة ، 152 منهن مصابات بالسكري من النوع الثاني (17%). كان متوسط أعمارهم 64 ± 10 سنوات. كان عمر اكتشاف T2DM وسرطان الثدي 53 ± 9.75 سنة و 62 ± 10 سنوات ، على التوالي.

أما بالنسبة لمتوسط مدة الإصابة بالسكري فقد كان 11 ± 8 عاما. تم أخذ الأنسولين على مدى تسع سنوات في المتوسط بمتوسط جرعة محسوبة تبلغ 93 ش / د. بالنسبة لمرحلة السرطان ، كانت الغالبية في المرحلة (41.5%) IIIA و (32.3%) IIIB كانت عوامل الخطر الشائعة للإصابة بسرطان الثدي وسرطان الثدي هي نمط الحياة المستقرة (78% من المرضى) ، زيادة الوزن أو السمنة (81.5%) ، السمنة البطنية (86.5%) ، انخفاض (70%) HDLc ، زيادة شحوم الدم (72.5%).

تم العثور على عدم التوازن السكري في 61.4% من المرضى. بالإضافة إلى ذلك ، تم ربط زيادة الوزن والسمنة مع شدة السرطان (نسبة الأرجحية: 1.237 ؛ $P = 0,0001$) وكذلك السمنة في البطن (نسبة الأرجحية: 1.162 ؛ الاحتمال $= 0,0001$).

الخلاصة: يتطلب التكرار الملحوظ للارتباط بين مرض السكري من النوع 2 وسرطان الثدي استراتيجية مستهدفة للكشف عن السرطان بالإضافة إلى إدارة مشتركة لعوامل الخطر ، وهي الضمان الوحيد لتشخيص أفضل لهذا السرطان.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع 2 ، سرطان الثدي ، التكرار ، ارتباط ، عوامل الخطر.

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and breast cancer, two worrying public health problems of our century and frequent in our country, have many risk factors in common as well as pathophysiological links.

The main objective of the present study is to estimate the frequency of the T2DM-breast cancer association in women in the wilaya of Constantine, while looking for risk factors for breast cancer in this population.

Patients and methods: This is a prospective multicenter descriptive study, taking place from January 1, 2019 until December 31, 2020, in women with T2DM associated with newly diagnosed breast cancer. The patients had answered a questionnaire and underwent a clinical and laboratory examination.

Results: 901 women with breast cancer were seen during the study period, 152 of whom were type 2 diabetics (17%). Their average age was 64 ± 10 years. The age of discovery of T2DM and breast cancer were 53 ± 9.75 years and 62 ± 10 years, respectively.

As for the mean duration of diabetes, it was 11 ± 8 years. Insulin was taken over an average of nine years with a calculated average dose of 93 u / d. For the cancer stage, the majority were in stages IIIA (41.5%) and IIIB (32.3%).

The common risk factors for T2DM and breast cancer found were sedentary lifestyle (78% of patients), overweight or obesity (81.5%), abdominal obesity (86.5%), low HDLc (70%), hypertriglyceridemia (72.5%).

Diabetic imbalance was found in 61.4% of patients. In addition, overweight and obesity were correlated with cancer severity (OR: 1.237; $p=0,0001$) as well as abdominal obesity (OR: 1.162; $p=0,0001$).

Conclusion: The noted frequency of the association of type 2 diabetes and breast cancer requires a targeted cancer screening strategy as well as joint management of risk factors, the only guarantee of a better prognosis for this cancer.

Key words: type 2 diabetes mellitus, breast cancer, association, frequency, risk factors.

Résumé

Introduction : Le diabète sucré de type 2 (DT2) et le cancer du sein, deux problèmes de santé publique préoccupants de notre siècle et fréquents dans notre pays, présentent de nombreux facteurs de risque en commun ainsi que des liens physiopathologiques. L'objectif principal de la présente étude est d'estimer la fréquence de l'association DT2-cancer du sein chez les femmes dans la wilaya de Constantine, tout en recherchant les facteurs de risque du cancer du sein dans cette population.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive prospective multicentrique, se déroulant du 1^{er} janvier 2019 jusqu'au 31 décembre 2020 concernant des femmes présentant un DT2 associé à un cancer du sein nouvellement diagnostiqué. Les patientes avaient répondu à un questionnaire et bénéficié d'un examen clinique et biologique.

Résultats : 901 femmes avec cancer du sein ont été consultées durant la période de l'étude dont 152 étaient diabétiques de type 2 (17%). Leur moyenne d'âge était de 64 ± 10 ans. L'âge de découverte du DT2 et du cancer du sein était respectivement de $53 \pm 9,75$ ans et 62 ± 10 ans.

Quant à la durée moyenne d'évolution du diabète, elle était de 11 ± 8 ans. L'insuline a été prise sur une durée moyenne de neuf ans avec une dose moyenne calculée de 93 u/j. Pour le stade du cancer, la majorité étaient aux stades IIIA (41,5%) et IIIB (32,3%).

Les facteurs de risque en commun du DT2 et cancer du sein retrouvés étaient la sédentarité (78% des patientes), le surpoids ou l'obésité (81,5%), obésité abdominale (86,5%), HDLc bas (70%), hypertriglycémie (72,5%).

Le déséquilibre diabétique était retrouvé chez 61,4% des patientes. Par ailleurs, le surpoids et l'obésité étaient corrélés à la gravité du cancer (OR : 1,237 ; $p=0,0001$) ainsi que l'obésité abdominale (OR : 1,162 ; $p=0,0001$).

Conclusion : La fréquence notée de l'association du diabète de type 2 et du cancer du sein impose une stratégie de dépistage du cancer ciblée de même qu'une prise en charge des facteurs de risque en commun seul garant d'un meilleur pronostic de ce cancer.

Mots clés : diabète sucré de type 2, cancer du sein, association, fréquence, facteurs de risque.