



Algerian Journal of Health Sciences

Numéro Spécial

Cancer tome 2

ÉDITORIAL

Amina CHENTOUF

ARTICLES ORIGINAUX

Le cancer du sein dans une population de femmes de l'Est algérien: facteurs de risque hormonaux, anthropométriques, du stress oxydant et des habitudes alimentaires

Samira FETNI

Identification d'un profil de marqueurs tumoraux sériques pour le diagnostic du cancer du sein métastatique

Mustapha ZENDJABIL

Survie sur 05 ans des Cancers Colorectaux dans la Wilaya de Tlemcen

Samira BENBEKHTI ABDREBBI, Kaouel MEGUENNI

Tabagisme Passif et Risque de Cancer du Sein: Etude Cas-témoins au Centre de Lutte Contre le Cancer de Batna

Wassila BENBRAHIM, Soumia AOURAGH, Wafa BENBRAHIM, Soumia AYACHI, Kamel BOUZID

Chirurgie des Métastases Pulmonaires des Cancers Colorectaux

Seifeddine BOUSSENSLA, Yacine Miloud MEDJDOUB

Facteurs de Risque Environnementaux du Cancer du Cavum dans l'Ouest algérien

Nawel Fatima Zohra BOUMANSOUR, Hakima KEHILI, Nori MIDOUN

REVUES GENERALES

Prise en charge des Métastases Cérébrales : Actualités et Perspectives

Amina CHENTOUF, Mouna GOURINE

Diabète et cancer : liens épidémiologiques et physiopathogéniques

Mouna GOURINE, Amina CHENTOUF

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS



Présentation de la revue AJHS

L'Algerian Journal of Health Sciences (AJHS) est une revue scientifique d'accès libre en ligne et à comité de lecture national et international. Aucun paiement n'est exigé pour les travaux soumis. L'AJHS est régi par la convention « Creative Commons » Attribution-Non Commercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

AJHS est une revue semestrielle (deux numéros par an), dédiée à publier des articles innovants et de haute qualité, en Français, en Anglais ou en Arabe, permettant une meilleure compréhension des progrès en Sciences de la Santé.

La revue publie des mises au point, des articles originaux, des cas cliniques, des notes techniques, des communications brèves, des lettres à l'éditeur ainsi que des articles de synthèse/revue dans le domaine des Sciences de la Santé au sens large.

Des numéros spéciaux sont publiés selon les événements ou les séminaires ou workshops organisés par l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS).

Étant l'organe de publication officiel de l'ATRSS, la revue est soutenue par la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) sous tutelle du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESRS).

L'AJHS est publié sous sa version électronique sur le site de l'ATRSS à la page <https://ajhs.atrss.dz/ajhs-accueil.php>.

L'AJHS, avec son caractère pluridisciplinaire et transsectoriel, est au carrefour de nombreuses spécialités dans le domaine des Sciences de la Santé. La revue se veut un véritable forum de discussions et d'échanges entre les chercheurs concernés.

Les objectifs étant de :

- Publier à périodicité régulière les résultats récents des travaux de recherche qui lui sont soumis ;
- Fournir une information fiable et accessible aux chercheurs et utilisateurs;
- Valoriser et archiver les avancées significatives des savoirs scientifiques.

About AJHS

The Algerian Journal of Health Sciences (AJHS) is an international, open access and peer-reviewed journal. No payment is required for the research work submitted. AJHS is governed by the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) convention.

AJHS is a biannual journal (two issues per year), dedicated to publishing innovative and high-quality articles, in French, in English or in Arabic, allowing a better understanding of progress in Health Sciences.

The journal publishes updates, original articles, clinical cases, technical notes, short communications, letters to the editor as well as review articles in the field of Health Sciences.

Special issues are published according to events or seminars or workshops organized by the Thematic Agency for Research in Health Sciences (ATRSS).

Being the official publication organ of ATRSS, the journal is supported by the Directorate General of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT) under the supervision of the Ministry of Higher Education and Scientific Research (MESRS).

The AJHS is published electronically on the ATRSS website at <https://ajhs.atrss.dz/ajhs-accueil.php>.

The AJHS, with its multidisciplinary and cross-sectoral character, is at the crossroads of many specialties in the field of Health Sciences. It is therefore intended to be a real forum for discussions and exchanges between concerned researchers.

The scopes being to:

- Publish regularly the recent results of the submitted research work;
- Provide reliable and accessible information to researchers and users;
- Promote and archive significant advances in scientific knowledge.

ATRSS : Cité du Chercheur (Ex : IAP) Route de l'Aéroport Ahmed Ben Bella, Es-Sénia, Oran, Algérie.

BP 1801/08–31000 Oran El M'Naouar. Adresse électronique : ajhs@atrss.dz

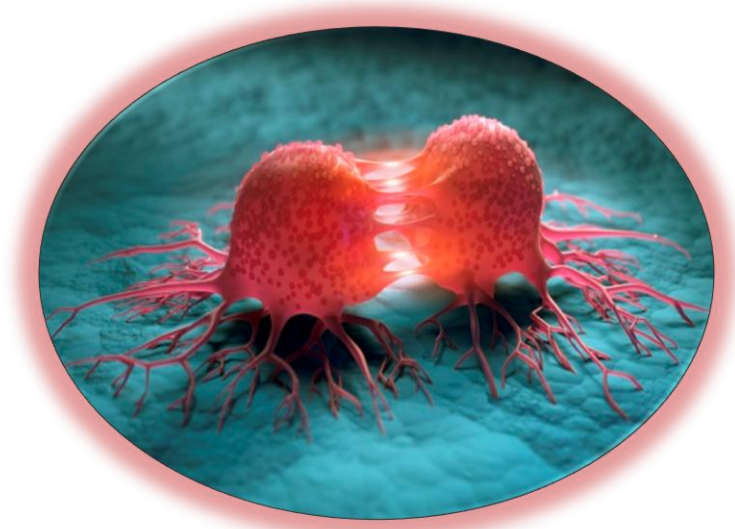
Site de la revue : <https://ajhs.atrss.dz>

Algerian Journal of Health Sciences

Volume 2 • Supplément 3 (2020) • (AJHS N°5)

Numéro spécial

Cancer tome 2



Edition de l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé
(ATRSS)

<https://www.atrss.dz>

Algerian Journal of Health Sciences

Directeur de Publication

AOUFFEN Nabil : Université Oran1 - Algérie

Rédactrice en Chef

CHENTOUF Amina: Université Oran1 - Algérie

Rédacteurs associés

AOUFFEN Nabil : Université Oran1 - Algérie

BOUDJEMA Abdallah : USTO- MB Oran - Algérie

BOUGHRARA Wefa : Ecole Supérieure en Sciences Biologiques d'Oran –Algérie

BOUZID Abdelmalek : Université Alger1 – Algérie

GOURINE Mouna : Université Oran1- Algérie

HAMITOUCHE Chafiaa : Institut Mines Télécom / IMT Atlantique, Brest- France

KHALED Meghit Boumediene: Université Sidi-Bel-Abbes- Algérie

MERGHOUB Taha: Memorial Sloan Ketering Cancer Center, New York- USA

MERZOUK Hafida : Université de Tlemcen- Algérie

Secrétariat

LALAOUI Amel

ZIRMI DJEBBOURI Messaouda

Sommaire

ÉDITORIAL

Amina CHENTOUF S7

IN MEMORIAM

Zoubida ZAIDI (1965-2020)..... S8

ARTICLES ORIGINAUX

Le cancer du sein dans une population de femmes de l'Est algérien: facteurs de risque hormonaux, anthropométriques, du stress oxydant et des habitudes alimentaires S9
Samira FETNI

Identification d'un profil de marqueurs tumoraux sériques pour le diagnostic du cancer du sein métastatique..... S23
Mustapha ZENDJABIL

Survie sur 05 ans des Cancers Colorectaux dans la Wilaya de Tlemcen..... S28
Samira BENBEKHTI ABDREBBI, Kaouel MEGUENNI

Tabagisme Passif et Risque de Cancer du Sein: Etude Cas-témoins au Centre de Lutte Contre le Cancer de Batna S38
Wassila BENBRAHIM, Soumia AOURAGH, Wafa BENBRAHIM, Soumia AYACHI, Kamel BOUZID

Chirurgie des Métastases Pulmonaires des Cancers Colorectaux S44
Seifeddine BOUSSENSLA, Yacine Miloud MEDJDOUB

Facteurs de Risque Environnementaux du Cancer du Cavum dans l'Ouest algérien S55
Nawel Fatima Zohra BOUMANSOUR, Hakima KEHILI, Nori MIDOUN

REVUES GENERALES

Prise en charge des Métastases Cérébrales : Actualités et Perspectives..... S60
Amina CHENTOUF, Mouna GOURINE

Diabète et cancer : liens épidémiologiques et physiopathogéniques S71
Mouna GOURINE, Amina CHENTOUF

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Contents

EDITORIAL

Amina CHENTOUFS7

IN MEMORIAM

Zoubida ZAIDI (1965-2020)S8

ORIGINAL ARTICLES

The breast cancer in a population of women in eastern Algeria: hormonal and anthropometric risk factors, oxidative stress and eating habits.....S9

Samira FETNI

Identification of a profile of serum tumor markers for the diagnosis of metastatic breast cancerS23

Mustapha ZENDJABIL

Survival over 05 years of Colorectal Cancers in the province of TlemcenS28

Samira BENBEKHTI ABDREBBI, Kaouel MEGUENNI

Passive Smoking and Risk of Breast Cancer:A Case-control study in Batna Cancer CenterS38

Wassila BENBRAHIM, Soumia AOURAGH, Wafa BENBRAHIM, Soumia AYACHI, Kamel BOUZID

Surgery of Lung Metastases in Colorectal Cancers.....S44

Seifeddine BOUSSENSLA, Yacine Miloud MEDJDOUB

Environmental Risk Factors of Nasopharyngeal Cancer in Western Algeria.....S55

Nawel Fatima Zohra BOUMANSOUR, Hakima KEHILI, Nori MIDOUN

REVIEWS

Brain Metastases: Current Approaches and PerspectivesS60

Amina CHENTOUF, Mouna GOURINE

Diabetes and cancer: Epidemiologic and physiopathogenic linksS71

Mouna GOURINE, Amina CHENTOUF

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

ÉDITORIAL

Agée d'à peine deux ans, la revue « *Algerian Journal of Health Sciences* » AJHS est aujourd'hui indexée dans l'ASJP « *Algerian Scientific Journal Platform* », une plateforme conçue par la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) dans le but de promouvoir et d'améliorer la visibilité de la production scientifique algérienne. Désormais, tout le processus de publication s'effectue via la plateforme ASJP depuis la soumission des articles jusqu'à l'édition des numéros, en passant par une double voire triple évaluation anonyme par les pairs.

L'AJHS ne s'est pas contenté des bases nationales et a franchit le cap de l'indexation dans le monde arabe en s'inscrivant dans la plateforme Arab Impact Factor (Impact Factor : 0,86) <http://www.arabimpactfactor.com>

Fort de son Comité Editorial trans-disciplinaire, et de la qualité des soumissions des jeunes chercheurs algériens, l'AJHS a intégré la data base de l'Organisation Mondiale de la Santé en l'occurrence *L'African Index Medicus* <https://indexmedicus.afro.who.int>, mais aussi le *World Catalogue of Scientific Journals* www.wcosj.com, *l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* <http://www.icmje.org>, et *Google Scholar*.

Ce numéro spécial « Cancer- Tome 2 » entièrement conçu via la plateforme ASJP vient compléter le Tome 1 paru le mois dernier, en mettant en exergue les travaux de recherche en cancérologie réalisés dans les quatre coins du pays.

Le premier article a étudié le rôle de l'alimentation comme facteur de risque de cancer du sein, ainsi que le lien entre l'obésité et le cancer du sein dans une population de femmes de l'Est algérien.

Dans le second article, l'auteur (Lauréat du prix Roche 2019) a identifié un profil de marqueurs

tumoraux pouvant servir d'outil non invasif pour l'évaluation du risque de survenue de métastases chez les patientes atteintes de cancer du sein.

Le troisième article est une étude de survie sur 05 ans des cancers colorectaux dans la wilaya de Tlemcen. Cette étude met l'accent sur l'intérêt du diagnostic précoce pour réduire le taux de mortalité.

Dans le quatrième article, les auteurs ont mis en évidence une association entre le tabagisme passif et la survenue de cancer du sein à travers une étude cas-témoins menée au service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer de Batna.

Le cinquième article est une étude menée à Alger démontrant le bénéfice de la chirurgie des métastases pulmonaires du cancer colorectal, et établissant des critères de sélection des patients pouvant en tirer bénéfice.

Le dernier article original décrit le profil des patients ayant un cancer du cavum et les facteurs de risque environnementaux spécifiques à la population de l'Ouest algérien.

Enfin, deux revues générales viennent enrichir ce numéro à travers une synthèse des travaux les plus récents de la littérature. La première aborde les actualités thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales, en mettant en exergue les progrès récents en matières de génomique, de chirurgie, de radiothérapie, de radio chirurgie stéréotaxique, de thérapie ciblée et d'immunothérapie. Le deuxième article de revue s'intéresse aux liens entre deux affections multifactorielles complexes à savoir le cancer et le diabète. Source de morbidité et de mortalité importantes, leur association n'est pas seulement d'ordre épidémiologique, mais implique des sous-basements physiopathogéniques en voie de démembrement.

La Rédactrice en Chef
Amina CHENTOUF

IN MEMORIAM

Hommage à Madame le Professeur Zoubida ZAÏDI « Une chercheuse de renom » (1965-2020)



C'est avec émotion et honneur que l'ATRSS à travers son Conseil Scientifique et le Comité Editorial de la revue AJHS ainsi que le Pr Boussouf Kheira rendent hommage à la chère et regrettée Madame le Professeur Zoubida ZAÏDI suite à son décès survenu le 15 novembre 2020, causé par une infection au Coronavirus. Originaire de la wilaya de Sétif et Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université «Ferhat Abbas» Sétif1, Madame Zoubida ZAÏDI était médecin spécialiste, Professeur HU en épidémiologie et chercheuse de renommée mondiale, ses travaux lui ont permis de gagner estime et reconnaissance aux niveaux national et international. Elle devait prendre ses nouvelles fonctions de Chef de Service d'Epidémiologie à l'Hôpital Nafissa Hamouda (ex-Parnet) d'Alger, cependant par la force de la loi divine, elle a rejoint son éternelle demeure.

L'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé a eu le privilège de la compter parmi les membres de son Conseil Scientifique, et du Comité éditorial de la revue AJHS.

Mère de cinq enfants, elle a accompli toutes ses tâches avec amour et passion. Malgré sa charge professionnelle elle a fait de ses enfants des universitaires. Estimée par tous, c'était une grande scientifique et une femme

extraordinaire dont le travail et l'œuvre perdureront pour l'avenir.

Son courage et son obstination, son humour et son intelligence ont marqué aussi bien son entourage, que des chercheurs de par le monde entier.

Son travail portait sur les maladies infectieuses, les maladies cardio-vasculaires et le cancer. Ainsi, elle a inscrit son nom et celui de l'Université Ferhat Abbas (Sétif) dans les plus grandes publications scientifiques mondiales.

Elle a travaillé dans de nombreuses sociétés savantes mondiales (l'Association Internationale d'Epidémiologie (IEA), l'Association Américaine de la Recherche sur le Cancer (AACR) ainsi que l'Association Internationale de la Recherche sur le Cancer du Poumon). Elle était la coordinatrice du Registre des Cancers de Sétif depuis l'année 1999.

Madame le Professeur Zoubida ZAÏDI était membre à part entière dans de nombreuses études scientifiques mondiales. Enfin elle a collaboré avec l'équipe du Service de Cardiologie pour mettre en place le premier Registre du Syndrome Coronarien Aigu (SCA) de Sétif. Ses articles sont publiés dans de prestigieuses revues internationales telles que Lancet, JAMA, NEJM and BMJ, Ann Rheum Dis, Diabetes Care, American Journal of Tropical Medicine et Hygiene, Ann Cancer Epidemiol, Gynecologic, Oncology, ce qui lui a permis de disposer du plus fort indice H (46).

Ses publications sont exploitées par des chercheurs à travers le monde entier, avec plus de 32000 citations, et Thomson Reuters lui a décerné une distinction en 2014. Sa disparition a causé une consternation générale. L'ATRSS ne peut qu'exprimer sa tristesse et déplorer la perte d'une grande chercheuse laissant un vide intellectuel au sein de ses étudiants et collègues chercheurs, elle nous manquera à tout jamais.

Nous réitérons nos sincères condoléances à la famille de la défunte et prions Allah le tout puissant de lui accorder sa sainte miséricorde et l'accueillir dans son vaste paradis.

« إِنَّا لِلَّهِ وَإِنَّا إِلَيْهِ رَاجِعُونَ »

BOUSSOUF Kheira



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Article Original

Le cancer du sein dans une population de femmes de l'Est algérien: facteurs de risque hormonaux, anthropométriques, du stress oxydant et des habitudes alimentaires

Breast cancer in a population of women in eastern Algeria: hormonal, anthropometric risk factors, oxidative stress and eating habits

FETNI Samira^{1*}

¹Département de pharmacie, Faculté des sciences médicales, Université de Batna2, 05000, Algérie.

RESUME

Introduction : L'obésité est un véritable problème de santé publique associé à un risque accru de cancer du sein. Notre objectif était de ressortir le rôle de l'alimentation comme facteur de risque du cancer du sein par une approche de certaines habitudes alimentaires et établir le lien entre l'obésité et le cancer du sein via les profils anthropométrique, hormonal/métabolique et l'activité physique chez les femmes à risque. **Patients et Méthodes :** Une étude cas-témoins était menée auprès de 200 femmes dont 100 femmes cancéreuses et 100 femmes témoins, en vue de déterminer l'association avec l'indice de masse corporelle (IMC), l'obésité abdominale, la teneur en leptine et en insuline, les altérations lipidiques, le statut oxydant/antioxydant, l'état nutritionnel et le statut ménopausique. **Résultats :** Nos résultats ont montré que l'exercice physique et le comportement alimentaire peuvent altérer les biomarqueurs d'obésité, y compris la leptine, l'insuline et les œstrogènes. Chez les patientes, une association significative est retrouvée avec la puberté précoce, la ménopause tardive, la grossesse initiale tardive, l'IMC (≥ 25 kg/m²), l'obésité abdominale, l'allaitement maternel (24 mois), la multiparité, les contraceptifs oraux et hormonaux (≥ 5 ans), le mode de vie, le bilan hormonal et lipidique, et la balance pro-oxydants / antioxydants. **Conclusion :** notre étude suggère que les femmes qui ont une obésité post-ménopausique et un manque d'activité physique courent un risque accru de développer un cancer du sein. Un système de surveillance de l'état nutritionnel serait nécessaire pour corriger ce déséquilibre alimentaire.

MOTS CLES: Cancer du sein, leptine, obésité, stress oxydant, activité physique.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a real public health problem associated with an increased risk of breast cancer. Our objective was to highlight the role of food as a risk factor for breast cancer by an approach to certain eating habits and establish the link between obesity and breast cancer via anthropometric, hormonal/metabolic profiles and physical activity in women at risk. **Patients and Methods:** A case-control study was carried out including 100 women with breast cancer and 100 controls in order to determine the association between the body mass index (BMI), abdominal obesity, the leptin and insulin content, lipid alterations, oxidant/antioxidant status, nutritional status and menopausal status. **Results:** Our results have shown that physical exercise and eating behavior can alter obesity biomarkers, including leptin, insulin and estrogen. In this study, a significant association is found with early



puberty, late menopause, late initial pregnancy, BMI (≥ 25 kg/m²), abdominal obesity, breastfeeding (24 months), multiparity, oral and hormonal contraceptives (≥ 5 years), lifestyle, hormonal and lipid balance, and pro-oxidants/antioxidants balance. **Conclusion:** Our study suggests that women who have post-menopausal obesity and lack of physical activity are at increased risk of developing breast cancer. A system for monitoring the nutritional status would be required to correct this imbalance food.

KEYWORDS: Breast cancer, leptin, obesity, oxidative stress, physical activity.

* Auteur Correspondant. Samira FETNI

Adresse s.fetni@univ-batna2.dz

TEL : 00213 776 65 09 47

Date de soumission : 07/05/2020

Date de révision : 12/07/2020

Date d'acceptation : 04/10/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4181929

Introduction

Au cours de ce siècle, le cancer est devenu le principal obstacle à l'allongement de l'espérance de vie à travers le monde. La principale cause de décès par cancer chez les femmes est le cancer du sein (CS) [1]. L'Algérie a connu des changements sociétaux, sanitaires et alimentaires majeurs depuis quelques décennies et est rapidement passée à un pays occidentalisé. Ces changements rapides pourraient expliquer l'accroissement incessant et considérable de la mortalité et de la morbidité dues au CS [2].

L'incidence du CS est différente d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre au sein d'un même pays [1]. Il semble qu'en plus des facteurs génétiques, certains facteurs socioéconomiques et des différences de style de vie provoquent des variations de l'incidence du CS dans différentes régions du monde [3]. Les prédispositions génétiques et l'environnement sont parmi les facteurs qui pourraient conduire à un risque élevé de développer un CS.

L'étiologie du CS est multifactorielle, impliquant le régime alimentaire et le déséquilibre hormonal. Les données épidémiologiques indiquent que le CS se manifeste plus fréquemment dans les régions économiquement développées et est étroitement lié au mode de vie [1-2]. L'absence d'exercice physique et un régime alimentaire riche en calories, en graisses et en sucres, élèvent l'incidence de CS [4-6].

Le syndrome métabolique et l'obésité sont des facteurs de risque de CS. L'obésité est caractérisée par une production accrue de leptine qui est sécrétée par le tissu adipeux. La leptine est considérée comme la porte métabolique qui relie l'état nutritionnel, les réserves énergétiques et l'insulino-résistance. Elle est associée aussi à une variété de tumeurs humaines, ce qui suggère que la leptine, nouveau marqueur tumoral, joue un rôle important dans le diagnostic précoce du CS [5-8].

Notre objectif principal était de rechercher un lien entre les facteurs de risque, notamment les facteurs

hormonaux, anthropométriques et alimentaires, et l'apparition de CS. Secondairement, nous nous sommes intéressés à établir une relation entre l'obésité, le profil nutritionnel, le mode de vie, l'activité physique et le statut oxydant/anti-oxydant et le CS chez des femmes à risque de la wilaya de Tébessa.

Patients et Méthodes

Type, site et période de l'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins, qui s'est étalée sur une période de 24 mois (de janvier 2016 à décembre 2018), sur une population de la wilaya de Tébessa (région située à l'est de l'Algérie). Les cas de notre étude étaient l'ensemble des patientes atteintes d'un CS, nouvellement diagnostiquées par mammographie, biopsie et/ou chirurgie et n'ayant pas subi de traitement par chimiothérapie. Les femmes témoins étaient des volontaires indemnes de toute pathologie. Elles étaient recrutées au niveau du service d'oncologie médicale adulte et d'autres, appartenant à deux établissements : l'EHS Bouguéra Boulaaras et l'EHS Alya Salah. Plusieurs sources d'informations étaient exploitées (le médecin traitant, le dossier médical et un questionnaire adressé aux femmes).

Population étudiée

Sur un nombre initial de 320 femmes recrutées, 200 ont accepté de participer à l'étude. La population concernée par notre étude était composée de deux groupes de femmes, 100 patientes atteintes d'un CS et 100 témoins. Les femmes enceintes, qui allaitaient ou qui avaient une allergie alimentaire, la prise de médicaments pouvant interférer avec les paramètres étudiés, celles ayant une pression artérielle au repos supérieure à 140/90 mm Hg, celles ayant eu un autre type de cancer dans leur vie et celles ayant subi une cholécystectomie et/ou ayant un indice de masse corporelle supérieur à 35 kg/m² ou celles qui avaient d'autres pathologies étaient exclues de l'étude.

Déroulement et réalisation de l'enquête

Les informations concernant les femmes enquêtées ont été récoltées au moyen d'un questionnaire validé comprenant les informations générales (l'âge, l'âge moyen à la puberté, l'âge à la ménopause et à la première grossesse ainsi que l'allaitement, la parité, la contraception, les antécédents médico-chirurgicaux familiaux, la colopathie fonctionnelle, la prise des antidépresseurs et le tabagisme).

Mesures anthropométriques

En plus de la mesure du poids et de la taille, la circonférence de la taille était mesurée après expiration normale en utilisant un ruban souple et non élastique de deux mètres. L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé selon la formule : $IMC (kg/m^2) = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (m^2)$.

Activité physique

Dans sa globalité, l'activité physique (AP) était prise en compte selon l'IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [9], incluant les activités de la vie quotidienne (la marche, l'activité physique au travail, à la maison, etc.). Les questions nous avaient permis aussi d'évaluer la fréquence et la durée des activités physiques. L'intégration des données de fréquence, de durée, ainsi que d'intensité selon les règles préconisées du IPAQ avaient notamment permis d'évaluer une variable quantitative continue représentant la dépense énergétique hebdomadaire en équivalents métaboliques, exprimée en MET-heure/semaine (MET « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h). Les niveaux d'AP étaient définis selon l'ensemble des dépenses énergétiques, traduits en équivalents métaboliques (METs/semaine) : AP faible (≤ 10 Mets/semaine), AP modérée (10-29 Mets/semaine), AP intense (≥ 30 Mets/semaine).

Apports alimentaires

Pour connaître les apports énergétiques et nutritionnels des femmes interrogées, nous avons choisi la méthode du rappel des 24 heures [10]. Cette méthode a été répétée trois jours de suite, en raison de sa facilité d'emploi, sa rapidité et son faible coût, contrairement à la méthode de la pesée ou de l'histoire diététique. Il était demandé au sujet de noter les aliments et boissons consommées sur la période suscitée pour chaque prise alimentaire en précisant les quantités. Les données étaient analysées en utilisant le logiciel REGAL PLUS qui permettait d'estimer l'apport quotidien des différents aliments, de l'apport énergétique, les macronutriments et les micronutriments. Afin d'évaluer l'alimentation, une

enquête de fréquence semi-quantitative était utilisée. Notre étude portait également sur le comportement alimentaire des femmes cas-témoins en cas de situation stressante.

La consommation alimentaire des femmes était discutée en référence aux apports nutritionnels du régime méditerranéen, qui était caractérisé par sa forte teneur en fruits et légumes, sa richesse en fibres, en vitamines et en micronutriments antioxydants protecteurs, sa faible teneur en graisses saturées, son apport en huile d'olive riche en acide oléique, en poissons et produits végétaux, riches en acides gras oméga-3, alors que la diète dite « mauvaise » était très riche en graisses saturées, cholestérol et en sucres.

Nous avons sollicité la compagnie des eaux de Tébessa à propos de l'apport minéral en eau, pour avoir des informations sur la composition physico-chimique de l'eau domestique distribuée dans la wilaya. Nous nous sommes référés à l'étiquetage des bouteilles, pour ce qui était de l'eau minérale et gazeuse se trouvant sur le marché.

Analyses biochimiques

Les prélèvements sanguins ont été faits le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur tubes secs et sur tubes avec anticoagulant (héparine). Après coagulation, le sang prélevé sur tubes secs était centrifugé à 3000 tours/min pendant 10 minutes à température ambiante. Le sérum récupéré était utilisé pour les dosages biochimiques. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant était centrifugé afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques. Les paramètres biochimiques (glucose, cholestérol total, triglycéride, HDL et LDL) étaient analysés à l'aide de l'automate ARCHITECT Ci 8200 (Abbott, Abbott Diagnostics). La leptine et l'insuline étaient déterminées par la méthode de dosage immuno-enzymatique en phase solide, ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) à l'aide de kits RIA (Linco research, Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA).

a. Détermination des marqueurs du statut oxydant/antioxydant

Dosage des pro-oxydants

La malondialdéhyde MDA était dosée au niveau du plasma par la technique de HPLC avec détection fluorimétrique à une longueur d'onde de 515 nm (en excitation) et 553 nm (en émission). Les protéines carbonylées du plasma et du lysat érythrocytaire (marqueurs de l'oxydation protéique) étaient

mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine [11].

Dosage des antioxydants

La concentration en vitamine C (acide ascorbique) plasmatique était déterminée selon la méthode de Jagota et Dani [12], les dosages des vitamines A (rétinol) et E (α -tocophérol) étaient réalisés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) équipé d'un détecteur (à barrettes de diodes) à absorption UV qui permettait de détecter simultanément le pic correspondant à la vitamine E à 292 nm, celui de la vitamine A à 325 nm [13]. Le dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire était réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) [14].

b. Détermination des activités des enzymes antioxydantes des érythrocytes

L'activité érythrocytaire de la superoxyde dismutase (SOD) était mesurée par la procédure d'oxydation NADPH [15], l'activité de la glutathion réductase (GR) était évaluée par la mesure du taux de NADPH oxydation en présence de glutathion oxydé [16] et l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) était déterminée selon la méthode de Paglia et Valentine [17].

c. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est-à-dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC : *Oxygen Radical Absorbance Capacity*) était estimé par la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres *in vitro* en présence du plasma selon la méthode de Blache et Prost [18].

Analyse statistique

Les résultats étaient présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard ou des pourcentages. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre patientes et témoins était réalisée par le test « t » de Student pour les variables continues et le test de khi (X^2) pour les variables qualitatives. Les différences étaient considérées significatives à $p < 0,05$. L'étude des associations entre les variables d'exposition et le CS était réalisée par l'utilisation du modèle de régression logistique. Les facteurs prédicteurs obtenus (variables indépendantes) étaient introduits dans une analyse de régression linéaire multiple, les hormones, les lipides et les marqueurs du stress oxydant étaient considérés comme variables dépendantes chez les deux groupes de femmes. Tous

les calculs étaient réalisés grâce aux logiciels SPSS version 20.00 et EPI-INFO version 3.5.1.

Résultats

1. Description générale de la population enquêtée

Aucune différence significative n'a été signalée entre les tranches d'âge et aussi le statut ménopausique des femmes (cas et témoins). La moyenne d'âge des cas est de $48,47 \pm 4,66$ ans, alors que celle des témoins est de $42,63 \pm 3,52$ ans. La ménopause survient en moyenne à $51,47 \pm 4,85$ ans chez les femmes cancéreuses et à $45,21 \pm 2,13$ ans chez les témoins. Les analyses statistiques n'ont pas trouvé de différence significative concernant l'âge à la première grossesse ou la contraception des femmes en âge de procréer. Par contre, on observe une différence significative concernant le rapport tour de taille/tour de hanche, la multiparité, l'âge moyen de puberté, la durée de contraception et la durée de l'allaitement maternel entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins. L'IMC moyen des cas est de $25,12 \pm 1,36$ kg/m², alors que celui des témoins est de l'ordre de $21,32 \pm 1,54$ kg/m². La colopathie fonctionnelle est une maladie chronique dont le stress est un facteur qui en favorise le déclenchement [19]. 78,35 % des cas avaient cette pathologie et 93,64 % parmi elles ont pris des antidépresseurs au cours de leur vie. De plus, les antécédents familiaux soit du CS (OR=1,23, 95% IC (0,33-12,36) et $p=0,015$), soit d'autres types de cancer (OR=1,56, 95% IC (1,54-16,93) et $p=0,001$) sont tous des facteurs potentiellement associés au risque de CS. En analyse univariée, le tabagisme passif est un facteur fortement associé au risque du CS, avec un OR=1,13, 95% IC (0,10-1,66) et $p=0,001$. Ce risque est influencé par le degré et la durée d'exposition au tabac passif, il est maximal pour un degré élevé d'exposition et pour une durée qui dépasse les 5 ans ($P < 0,001$).

2. Pratique d'exercice physique

Quant à l'activité physique, nos résultats montrent une baisse du score chez les cas $30,34 \pm 3,62$ METs/semaine comparés aux témoins $40,56 \pm 5,31$ METs/semaine ($p=0,026$). L'activité physique chez les femmes témoins est modérée (26%) ou intense (72%). Elle est soit faible (45%), soit modérée (40%) ou intense (15%) chez les patientes (Tableau 1). Globalement, la fréquence de pratique d'exercice physique chez les patientes est en moyenne de $1,96 \pm 0,36$ fois/semaine, où les valeurs oscillent entre 1,00 et 3,00 fois/semaine et la durée varie d'un quart-heure à quatre heures par semaine avec une moyenne de $2,64 \pm 1,23$ h/semaine. La fréquence varie pour les

femmes témoins, entre 1,00 et 8,00 fois par semaine, elle est en moyenne de $4,37 \pm 1,02$ fois/semaine.

Les témoins semblent être celles qui passent beaucoup plus de temps à pratiquer de l'exercice physique et les valeurs extrêmes de variation vont d'une heure à 15 h/semaine. En effet, une différence

significative de fréquences ($p=0,036$) et de la durée ($p=0,012$) est observée entre les deux groupes (Tableau 1).

Tableau 1 : Analyse univariée selon la régression logistique à la recherche des facteurs liés au cancer du sein

Paramètres	Femmes témoins 100 (%)	Femmes cancéreuses 100 (%)	OR (95% IC)	Valeur p
Age (ans)	42,63 \pm 3,52	48,47 \pm 4,66		0,730
<i>Pré- ménopause</i>	37,45 \pm 4,95 (64 %)	46,02 \pm 5,28 (42%)	2,03 (1,96-2,63)	0,001
<i>Post- ménopause</i>	45,21 \pm 2,13 (36 %)	51,47 \pm 4,85 (58%)	2,39 (1,53-13,81)	
IMC (kg/m²)	21,32 \pm 1,54	25,12 \pm 1,36 *	1,36 (1,94-8,97)	0,013
Maigre / Normal / Surpoids / Obésité	15 (%) / 67 (%) / 10 (%) / 8 (%)	6 (%) / 12 (%) / 40 (%) * / 42 (%) *		
Tour de taille /tour de hanche	0,83 \pm 0,01	1,26 \pm 0,12 *	2,30 (0,23-1,46)	0,001
Age moyen de la ménarche (ans)				
Avant 12 ans	90 (%)	69 (%) *	2,03 (0,49-2,76)	0,001
\geq 12 ans	10 (%)	31 (%)		
Age à la 1^{ère} grossesse (ans)	25,12 \pm 3,56	27,36 \pm 4,12		
\leq 25 ans	44 (%)	20 (%)	0,77 (0,35-1,24)	0,023
26 – 34 ans	46 (%)	54 (%)		
\geq 35 ans	10 (%)	26 (%)	1,39 (0,64-1,30)	0,001
Parité	5,43 \pm 0,24	1,98 \pm 0,34 *		
Nullipare / Paucipare	3 (%) / 20 (%)	10 (%) / 65 (%)	0,49 (0,21-0,53)	0,001
Multipare	77 (%)	25 (%) *		
Contraception des femmes en âge de procréer	54,38 (%)	76,62 (%)	2,14 (0,36-4,36)	0,001
Hormonale	85 (%)	100 %		
Mécanique	15 (%)	0 %		
Durée de la contraception (ans)				
< 5 ans	35,79 (%)	77,22 (%)	0,67 (0,29-1,42)	0,321
\geq 5 ans	64,21 (%)	22,78 (%) *		
Allaitement	90 (%)	66 (%)		
Bilatéral / Sein droit / Sein gauche	80,36 (%) / 9,64 (%) / 0 (%)	61,24 (%) / 4,76 (%) / 0 (%)		
Mode d'allaitement				
Maternel / Mixte / Artificiel	60 (%) / 30 (%) / 10 (%)	21 (%) * / 39 (%) / 40 (%)		
Durée d'allaitement maternel				
0-6 mois / 7-18 mois	15 (%) / 45 (%)	70 (%) / 29 (%)	0,31 (0,32-1,06)	0,001
24 mois	40 (%)	1 (%) *		
Antécédents médicaux familiaux				
Cancer du sein	0 (%)	19,64 (%) **	1,23 (0,33-12,36)	0,015
Autres types de cancers	0 (%)	20,47 (%) ****		
Autres traitements / Négatif	30,64 (%) / 69,36 (%)	58,24 (%) / 1,64 (%)		
Antécédents chirurgicaux familiaux				
1 ^{er} degré de parenté / 2 ^{ème} degré de parenté	4 (%) / 3 (%)	20 (%) / 25 (%)		
Autres types de cancers	5 (%)	36 (%)		
Autres interventions Chirurgicales / Négatif	29 (%) / 59 (%)	11 (%) / 8 (%)		
Tabac				
Non	91 (%)	89 (%)	2,36 (0,63-4,85)	0,624
Oui	9 (%)	11 (%)		
Tabac passif				
Non	80 (%)	30 (%)	1,13 (0,10-1,66)	0,001
Oui	20 (%)	70 (%) **		
Degré exposition tabac passif				
Élevé / Moyen / Faible	2 (%) / 3 (%) / 15 (%)	56 (%) *** / 12 (%) / 2 (%)		
Durée exposition tabac passif (ans)				
< 1ans / 1-5ans / >5ans	4 (%) / 6 (%) / 10 (%)	2 (%) / 4 (%) / 64 (%) ***		
Activité physique			0,43 (0,04-0,51)	0,001
Faible/Modérée/Intense	2 (%) / 26 (%) / 72 (%)	45 (%) * / 40 (%) / 15 (%) ***		
Score (METs/semaine)	30,34 \pm 3,62	40,56 \pm 5,31 *		
Fréquence (par semaine)	1,96 \pm 0,36	4,37 \pm 1,02 *		
Durée (h/semaine)	2,64 \pm 1,23	5,14 \pm 0,69 **		

Suite du tableau 1

Colopathie fonctionnelle (%) Négatif Positif	67,58 (%) 32,42 (%)	21,65 (%) 78,35 (%) *	1,23 (0,60-2,69)	0,024
Prise d'antidépresseur Oui Non	11,26 (%) 88,74 (%)	93,64 (%) * 6,36 (%)	1,06 (0,21-1,37)	0,032
Durée de prise d'antidépresseur (ans) 0-1 ans / 1-5 ans / 5-10 ans 10-15 ans / > 15 ans	89 (%) / 6 (%) / 2 (%) 0 (%) / 3 (%)	7 (%) / 13 (%) / 24 (%) 10 (%) / 46 (%)		
Comportement alimentaire en cas du stress <i>Consommation d'une grande quantité d'aliment avec perte de contrôle et sans culpabilité</i> Oui / Non <i>Consommation d'une grande quantité d'aliment avec perte de contrôle et grande culpabilité</i> Oui / Non <i>Saut de repas</i> Oui / Non <i>Petit-déjeuner / Déjeuner / Dîner</i> <i>Grignotage / Aucun</i>	21 (%) / 79 (%) 11(%) / 89 (%) 14 (%) / 86 (%) 14 (%) / 6 (%) / 9 (%) 10 (%) / 61 (%)	60 (%) ** / 40 (%) 78 (%) ** / 22 (%) 91 (%) *** / 9 (%) 52 (%) ** / 32 (%) / 11 (%) 0 (%) / 5 (%)	3,23 (1,26-9,36)	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le pourcentage. * p <0,05, ** p <0,01 et *** p <0,001, OR : Odd-Ratio, IC : Intervalle de confiance.

3. Fréquence de consommation habituelle des aliments

Dans la population étudiée, 25 % des cas ont une mauvaise diète contre 13% des témoins. De plus, ce sont les témoins qui adhèrent plus à la diète méditerranéenne : 38% des témoins ont une diète optimale contre 15% (Figure 1).

La figure 2 montre l'habitude alimentaire des cas et des témoins. Quatre vingt onze pour cent des femmes cancéreuses préfèrent les restaurations rapides (fast-foods), 79% optent pour les repas froids, et 21% seulement prennent leur petit déjeuner. Cependant, la majorité des témoins prennent leur petit déjeuner avec une fréquence de 84%, 36% préfèrent les fast-foods et 41% repas froid. D'après la figure 2, les modes de cuisine préférés des patientes sont : le sauté (65%), fritures et grillades (60%), alors que le mode de cuisine à la vapeur est le plus employé par les témoins, avec une fréquence de 86%.

En ce qui concerne le grignotage, plus des trois quarts des patientes qui mangent en dehors des repas, grignotent de 2 à 5 fois par jour soit (77 %) contre 18% des témoins (Figure 2). Toutes les patientes abusent des boissons gazeuses, jus industriel, café et thé, alors que 98 % boivent de l'eau du robinet. Soixante deux pour cent des témoins préfèrent de l'eau minérale, 67 % de l'eau gazeuse, 41% du jus naturel et 73 % du jus industriel, presque la moitié prennent le café, le thé et les boissons gazeuses (Figure 2).

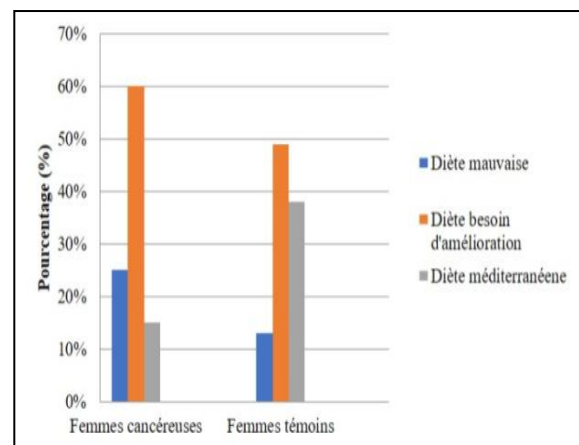


Figure 1 : Qualité de la diète des femmes

4. Apports alimentaires

Les apports énergétiques de nos témoins varient de 794,61 à 8103,43 kcal/jour, avec une moyenne de 1847,65±202,14 kcal/jour. La moyenne des apports énergétiques des patientes est de 1796,34±145,25 kcal/jour, avec des valeurs extrêmes 910,46 à 7942,36 kcal/jour. L'énergie de la ration alimentaire est plus importante chez les témoins que chez les femmes cancéreuses. Les glucides simples sont plus consommés par les cas que les témoins (p<0,05), malgré que les glucides apportent 61,93% de l'apport énergétique quotidiens total chez les cas et 61,14% chez les témoins. La consommation des fibres par les cas se situe en dessous des apports recommandés (18,09±5,84 g/jour), mais pas pour les témoins qui semblent en concordance (30,48±4,25 g/jour). Aucune différence significative n'a été notée

concernant la quantité consommée des protéines d'origine animale et végétale par les femmes cas-témoins.

Nos résultats montrent également que l'équilibre alimentaire au niveau du rapport lipides animaux sur lipides végétaux n'est pas respecté pour les femmes cancéreuses (inférieur à un). Ce rapport est supérieur à un chez les témoins, afin d'assurer l'apport en vitamines liposolubles et en acides gras indispensables. Le rapport d'acides gras polyinsaturés/acides gras saturés moyen chez nos patientes est de $0,21 \pm 0,11$ au lieu de la valeur recommandée qui doit être égale à un, par contre nos témoins avaient une valeur recommandée ($1,14 \pm 1,63$).

Concernant les apports en magnésium, une différence significative a été constatée entre les cas et les témoins ($p < 0,05$). Une diminution significative de la consommation alimentaire en vitamine B1, B2 et B12 ($p < 0,05$), en vitamines B9 ($p < 0,01$) et en vitamine A ($p < 0,001$) est observée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins (Tableau 2).

En termes d'habitudes alimentaires, les patientes consomment au moins cinq fruits et légumes par jour pour 8% d'entre elles comparativement à 75% dans le groupe de femmes témoins. Les patientes consomment au moins de trois portions de produits

laitiers par jour pour 17% d'entre elles comparativement à 84% dans le groupe des témoins. Les patientes consomment au moins une fois par jour de la viande rouge et des œufs pour 56% d'entre elles comparativement à 31% dans le groupe de femmes témoins. Les patientes consomment au moins une fois par jour les volailles et le poisson dans 40% des cas comparativement à 77% dans le groupe témoins. Les femmes cancéreuses consomment des produits céréaliers à chaque repas pour 48% d'entre elles comparativement à 72% dans le groupe témoins.

Les patientes consomment des produits sucrés à chaque repas pour 96% d'entre elles comparativement à 29% dans le groupe de femmes témoins. Les femmes cancéreuses consomment des graisses saturées à chaque repas pour 81% d'entre elles comparativement à 10% dans le groupe témoins.

Les patientes consomment de l'eau à chaque repas pour 36% d'entre elles comparativement à 84% dans le groupe de femmes témoins (Figure 3). Nous avons enregistré une différence statistique significative ($p < 0,05$) entre les deux groupes de femmes enquêtées en matière de consommation des groupes alimentaires (Figure 3).

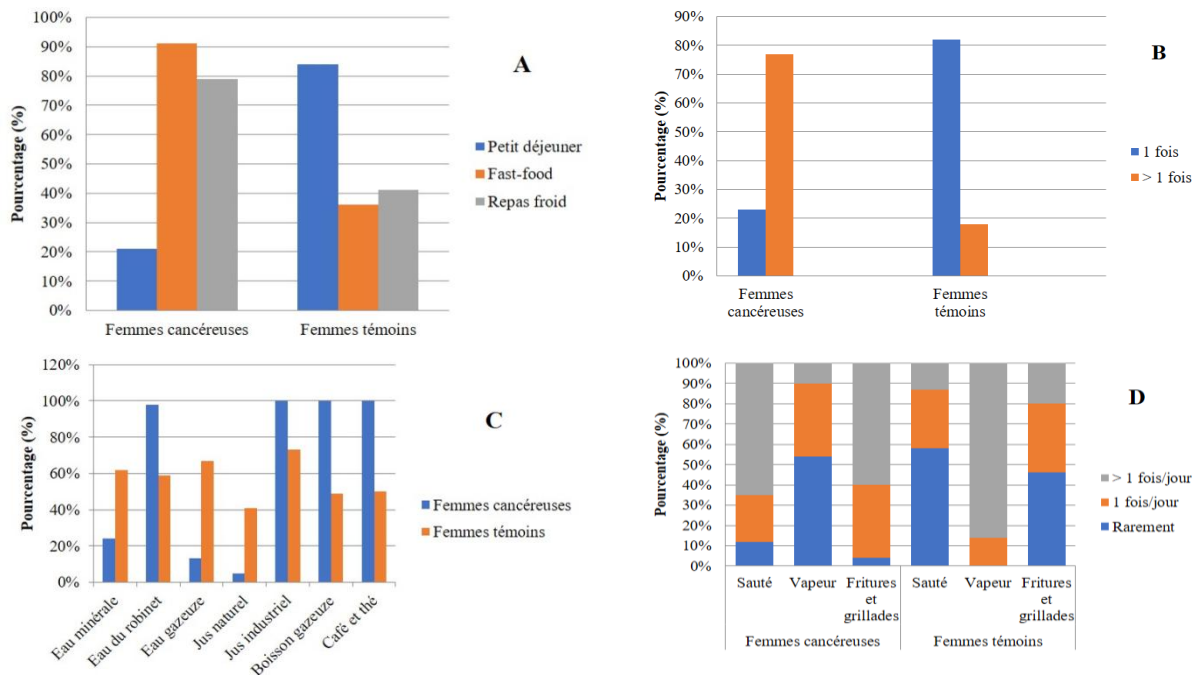


Figure 2 : Prise et régularité des repas chez les femmes enquêtées.
 (A) Prise des repas quotidiens, (B) Fréquence du grignotage dans la journée.
 (C) Consommation des boissons et (D) Mode de cuisine.

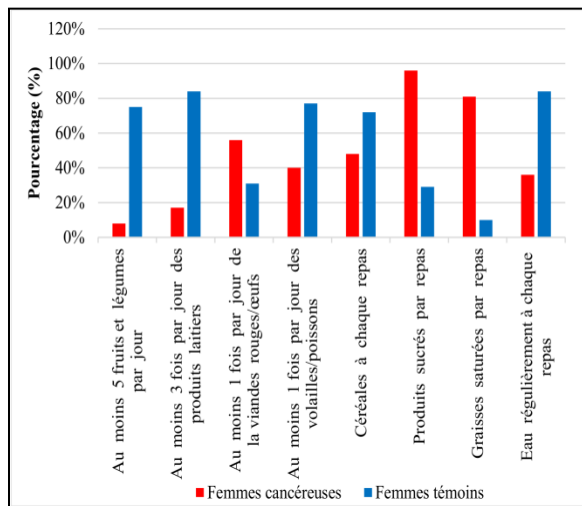


Figure 3 : Fréquence de consommation journalière des groupes alimentaires chez la population étudiée.

5. Stress et comportement alimentaire

Sur l'ensemble des patientes, 91% sautent un repas en cas d'une situation contrariante de stress. Le repas le plus fréquemment sauté est le petit déjeuner (52%), suivi du déjeuner (32%) (Tableau 1), alors que 14% des témoins seulement sautent un repas. La différence est hautement significative entre les cas et les témoins ($p < 0,001$).

6. Détermination des altérations métaboliques

Chez les patientes, une différence significative des taux plasmatiques en cholestérol total, en triglycérides et en insuline, leptine, LDL-cholestérol, sont significativement plus élevées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,001$).

Tableau 2 : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes enquêtées

Nutriments	Femmes Témoins	Femmes cancéreuses
ACT (kcal/J)	1847,65 ± 202	1796,34 ± 145,25
Glucides totaux (%)	61,14	61,93
Lipides totaux (%)	23,92	24,73
Protéines totales (%)	14,67	13,34
Glucides totaux (g/J) ^o	204,12 ± 20,87	389,08 ± 18,55 *
GS (g/J)	81,31 ± 13,02	268,21 ± 10,43 **
GC (g/J)	122,69 ± 10,71	120,87 ± 12,64
Fibres (g/J)	30,48 ± 4,25	18,09 ± 5,84
Protéines totales (g/J)	70,25 ± 10,63	68,31 ± 8,41

Suite du tableau 2

PA (g/J)	34,67 ± 3,69	31,21 ± 4,12
PV (g/J)	34,61 ± 2,64	37,32 ± 3,48
PA/ PV	1,09 ± 0,36	1,02 ± 0,30
Lipides totaux (g/J)	55,31 ± 3,02	54,12 ± 3,25
LA (g/J)	28,63 ± 4,36	22,64 ± 5,02
LV (g/J)	26,74 ± 3,91	31,51 ± 3,20
LA/ LV	1,10 ± 0,11	0,69 ± 0,09
ASG (g/J)	18,36 ± 1,42	38,96 ± 2,48 *
AGMI (g/J)	16,16 ± 0,36	9,69 ± 1,86 **
AGPI (g/J)	20,79 ± 2,10	5,47 ± 0,31 **
AGPI/AGS	1,14 ± 1,63	0,21 ± 0,11
Cholestérol (mg/J)	140,60 ± 21,06	204,31 ± 20,47 *
Magnésium (mg /J)	245,36 ± 40,36	145,37 ± 50,36 *
Fer (mg /J)	13,02 ± 3,96	14,93 ± 5,47
Sodium (mg /J)	2459,36 ± 103,65	2136,54 ± 152,30
Calcium (mg /J)	641,03 ± 120,82	640,31 ± 123,61
Potassium (mg /J)	2364,59 ± 245,78	2147,75 ± 148,95
Phosphore (mg /J)	1523,09 ± 98,79	1236,94 ± 104,67
Vitamine A (µg /J)	1523,03 ± 53,69	879,12 ± 61,31 ***
Vitamine B1(mg /J)	1,82 ± 0,79	0,13 ± 0,10 *
Vitamine B2(mg /J)	15,64 ± 4,56	9,67 ± 2,47 *
Vitamine B3(mg /J)	13,96 ± 2,12	13,89 ± 1,45
Vitamine B6 (mg /J)	1,63 ± 0,24	1,54 ± 0,16
Vitamine B9(µg /J)	400,12 ± 30,56	251,34 ± 21,49 **
Vitamine B12(µg /J)	5,03 ± 0,58	3,48 ± 0,34 *
Vitamine C (mg /J)	100,65 ± 5,84	94,03 ± 8,96
Vitamine D (µg /J)	1,46 ± 0,12	1,41 ± 0,03
Vitamine E (mg /J)	5,13 ± 1,90	5,36 ± 1,41

ACT : Apport calorique total, PA : Protéines animales, PV : Protéines végétales, LA : Lipides animaux, LV : Lipides végétaux, AGS : Acides gras saturés, AGMI : Acides gras mono-insaturés, AGPI : Acides gras polyinsaturés. GC : Glucides complexes, GS : Glucides simples. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$.

Par contre, les teneurs sériques en HDL- cholestérol sont diminuées chez les patientes comparées aux témoins ($p < 0,001$). Les teneurs sériques en glycémie ne présentent pas de différences significatives entre les deux groupes de femmes (Tableau 3). Une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) des produits d'oxydation ; malondialdéhyde et protéines carbonylées a été notée au niveau plasmatique chez les patientes comparées aux valeurs témoins (Tableau 3).

Concernant les teneurs en vitamines antioxydantes plasmatiques (vitamine C, A et E), une diminution est

constatée chez les femmes cancéreuses comparées aux témoins. Le glutathion réduit érythrocytaire montre également une diminution significative ($p < 0,05$) chez les patientes comparées aux témoins (Tableau 3).

Concernant l'activité des enzymes érythrocytaires antioxydantes ; la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase

(GR) sont significativement élevées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,001$ et $p < 0,05$ respectivement). La capacité du plasma à absorber les radicaux libres (ORAC) représentant le pouvoir antioxydant total est diminuée chez les femmes cancéreuses comparées aux témoins ($p < 0,001$).

Tableau 03 : Paramètres biochimiques et marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez la population étudiée.

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Glycémie (mmol/L)	5,98±0,43	6,03±1,32
Insuline (pmol/L)	59,68±0,48	81,39±1,10 ***
Leptine (ng/ml)	7,03±0,36	14,02±1,23 ***
Cholestérol total (g/L)	2,13±0,51	5,39±0,96 ***
Triglycéride (g/L)	1,25±0,03	3,06±0,41 ***
HDL-cholestérol (g/L)	1,52±0,36	0,69±0,60 ***
LDL-cholestérol (g/L)	1,20±0,34	2,43±0,51 ***
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	1,43±0,69	7,31±4,25 ***
PC ($\mu\text{mol/L}$)	0,84±0,75	3,67±0,80 ***
Vitamine C ($\mu\text{mol/L}$)	47,10±1,37	28,36±2,36 *
Vitamine E ($\mu\text{mol/L}$)	68,36±2,03	19,67±1,62 **
Vitamine A ($\mu\text{mol/L}$)	113,62±3,21	71,65±2,68 ***
GSH (mmol/L)	4,36±1,36	2,69±0,97 *
SOD (U/g Hb)	634,25±24	1012,03±27 ***
GPx (U/g Hb)	61,24±4,25	123,47±6 ***
GR (U/g Hb)	40,36±4,13	58,24±2,94 *
ORAC (UI)	4,91±0,59	1,98±0,73 ***

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. MDA : Malondialdéhyde, PC : Protéines carbonylées, GSH : glutathion réduit, SOD : Superoxyde dismutase, GPx : Glutathion peroxydase, GR : Glutathion réductase, ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$.

Tableau 4. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque du CS) des hormones, des paramètres lipidiques et du statut oxydant/antioxydant chez les femmes enquêtées.

Variables indépendantes (exogènes)		Variables dépendantes (endogènes)													
		Leptine	Insuline	MDA	PC	Vit A	Vit C	Vit E	GSH	SOD	GPx	GR	ORAC	TG	LDL-c
Puberté précoce	R ²	0.674	0.491	0.341	0.492	0.221	0.141	0.247	0.465	0.412	0.364	0.457	0.512	0.431	0.347
	P	0.0001	0.001	0.012	0.026	0.053	0.051	0.047	0.024	0.023	0.041	0.021	0.001	0.024	0.015
Ménopause tardive	R ²	0.711	0.594	0.412	0.265	0.321	0.036	0.423	0.475	0.423	0.401	0.312	0.452	0.410	0.374
	P	0.0001	0.001	0.001	0.032	0.023	0.076	0.014	0.016	0.014	0.031	0.034	0.001	0.021	0.013
Grossesse initiale tardive	R ²	0.462	0.234	0.044	0.362	0.012	0.347	0.032	0.364	0.044	0.310	0.410	0.433	0.303	0.452
	P	0.001	0.013	0.742	0.043	0.063	0.014	0.132	0.032	0.115	0.024	0.011	0.010	0.041	0.001
IMC (≥ 25 kg/m ²)	R ²	0.934	0.736	0.723	0.491	0.364	0.412	0.450	0.436	0.512	0.487	0.613	0.432	0.741	0.645
	P	0.00001	0.001	0.0001	0.001	0.023	0.024	0.001	0.027	0.001	0.001	0.0001	0.010	0.0001	0.001
Obésité abdominale	R ²	0.846	0.954	0.812	0.487	0.101	0.495	0.612	0.461	0.411	0.452	0.461	0.370	0.612	0.623
	P	0.0001	0.0001	0.0001	0.001	0.096	0.001	0.0001	0.028	0.021	0.014	0.018	0.031	0.001	0.001
Allaitement maternel (24 mois)	R ²	0.473	0.020	0.364	0.269	0.461	0.410	0.324	0.221	0.112	0.014	0.084	0.354	0.142	0.116
	P	0.002	0.546	0.021	0.053	0.001	0.013	0.037	0.041	0.054	0.067	0.112	0.031	0.069	0.094
Multiparité	R ²	0.416	0.044	0.031	0.064	0.397	0.441	0.472	0.309	0.254	0.042	0.341	0.410	0.154	0.364
	P	0.012	0.621	0.632	0.112	0.031	0.001	0.001	0.025	0.055	0.064	0.024	0.013	0.070	0.039
Contraceptifs oraux et hormonaux (≥ 5 ans)	R ²	0.478	0.432	0.562	0.362	0.012	0.531	0.496	0.036	0.256	0.142	0.312	0.045	0.423	0.451
	P	0.013	0.026	0.0001	0.023	0.082	0.001	0.001	0.312	0.061	0.057	0.034	0.321	0.014	0.001
Grignotage (plusieurs fois par jour)	R ²	0.473	0.391	0.520	0.456	0.333	0.482	0.493	0.410	0.194	0.043	0.211	0.111	0.447	0.490
	P	0.010	0.035	0.001	0.001	0.031	0.001	0.001	0.022	0.301	0.116	0.068	0.084	0.001	0.001
Activité physique	R ²	0.721	0.662	0.436	0.361	0.457	0.694	0.593	0.591	0.412	0.469	0.513	0.631	0.342	0.426
	P	0.001	0.001	0.029	0.026	0.001	0.001	0.001	0.001	0.017	0.001	0.001	0.0001	0.026	0.019

IMC : Indice de masse corporelle, MDA : Malondialdéhyde, PC : Protéine carbonylées, GSH : glutathion réduit, SOD : Superoxyde dismutase, GPx : Glutathion peroxydase, GR : Glutathion réductase, ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity, TG : Triglycéride, LDL : Low density lipoprotein, R² : coefficient de détermination. Les relations sont significatives lorsque $p < 0.05$.

Les facteurs prédictifs et protecteurs obtenus à partir de l'analyse logistique sont par la suite soumis à une deuxième analyse de régression linéaire multiple comme variables indépendantes afin de déterminer l'impact des facteurs de risque du CS sur la régulation hormonale, le métabolisme des lipides et sur le statut oxydant/antioxydant.

Nos résultats montrent une corrélation majoritairement positive entre les deux variables et totale entre la leptine et les paramètres des variables indépendantes (Tableau 4).

Discussion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes, que ce soit dans les pays développés ou en développement. En raison de l'allongement de l'espérance de vie, de l'accroissement de l'urbanisation et de l'adoption de modes de vie occidentaux dans les pays en développement, l'incidence du CS est toujours en hausse [1].

Certaines mutations, en particulier celles des gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *p53*, sont associées à un risque

élevé de CS. Cependant, ces mutations sont rares et ne représentent qu'un petit pourcentage de la charge totale de morbidité et de mortalité par CS [1-3].

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants vis-à-vis du CS. Rare chez les femmes de moins de 30 ans, le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des CS) [20].

Nos résultats montrent que les antécédents familiaux sont associés à une augmentation du risque d'atteinte d'un CS, ainsi que l'exposition à long terme aux œstrogènes endogènes, tels que la puberté précoce (< 12 ans), la ménopause retardée et l'âge à la première grossesse (≥ 35 ans). Les hormones exogènes sont également associées à un risque plus élevé de CS [20]. Il est important de noter que le risque du CS augmente pour les utilisatrices de contraceptifs oraux et d'hormonothérapie substitutive qui ont fait usage pendant 5 ans ou plus. Par contre, l'allaitement maternel et la multiparité illustrent un effet protecteur contre le CS. Les femmes qui ont allaité pendant 24 mois présentent un risque réduit [20-22].

Le tabagisme passif est significativement associé à un risque accru de cancer du sein. Johnson et al. (2000) soulignent aussi qu'il est associé à un risque accru d'environ 60 %. Ce risque est multiplié par trois

après la ménopause [23]. Chez les femmes qui ont déjà fumé, qui fument ou qui fument passivement, les métabolites électrophiles des agents cancérigènes se combinent avec l'ADN, que l'on retrouve dans les tissus mammaires normaux et les tissus cancéreux du sein [22-23]. Certains agents cancérigènes du tabac peuvent atteindre le sein et peuvent être sécrétés dans le lait maternel [22-23].

Il est important de noter que d'après nos résultats, le surpoids et l'obésité tous deux associés sont des facteurs de risque plus accru de CS. Nos constatations concordent avec celles de l'étude cas-témoins de Kruk (2007) [22]. Le déséquilibre alimentaire causé par la mauvaise diète avec des déficiences d'apports en micronutriments, un excès d'acides gras saturés et un déficit en acides gras mono et polyinsaturés chez les cas, conjointement, à l'existence de paramètres individuels liés au style de vie (IMC, obésité abdominale, ...) sont associés au risque de développement du CS [24].

Le régime alimentaire joue un rôle dans le développement du CS, mais le mode d'action des facteurs nutritionnels sur le tissu mammaire est mal compris. Un des mécanismes potentiels est la création d'un stress oxydatif qui favoriserait le processus tumoral et l'inflammation. Par conséquent, la consommation d'antioxydants pourrait contribuer à réduire l'inflammation dans les tissus et à prévenir le CS. Cependant, peu d'études ont exploré la relation entre les apports en antioxydants et l'expression de marqueurs inflammatoires dans le tissu mammaire [25]. Les recherches récentes ont montré que le CS, favorise la production de radicaux libres lorsque cette production dépasse les capacités de défenses antioxydantes et surtout avec l'âge [26-27]. Selon son intensité et sa durée, l'exercice physique pratiqué de manière régulière est un moyen efficace pour rééquilibrer la balance oxydants/antioxydants chez les femmes à risque [28-29].

Le stress est un facteur favorisant le surpoids et l'obésité où la femme saute les repas les plus importants (notamment le petit déjeuner ou le déjeuner) et l'abus du grignotage à plusieurs fois par jour, ce qui va engendrer un déséquilibre alimentaire. Les femmes cancéreuses présentent une diminution significative du magnésium, qui est un anti-stress naturel [19].

Il est important de noter que toutes les femmes atteintes d'un CS, consomment trop de boissons gazeuses et des jus industriels. Ces boissons contiennent non seulement de grandes quantités de sucre ajouté, mais également des additifs alimentaires artificiels (colorants, conservateurs, ...). En outre, toutes nos patientes boivent du café et du thé d'une manière frappante, bien que ces boissons contiennent des quantités importantes de xanthine, ce qui provoque à son tour l'hyperplasie mammaire, qui est

liée au CS [24]. La plupart de nos patientes boivent de l'eau du robinet, qui peut devenir un facteur de risque de CS, lorsqu'elle est malsaine. De nombreux polluants pouvant être présents dans l'eau consommée, certains sont des substances cancérigènes avérées, comme l'arsenic inorganique [30-32], d'autres sont des cancérigènes suspectés, comme les sous-produits de désinfection et les nitrates [32-40]. Les pesticides relargués dans l'eau sont également suspectés de jouer un rôle dans l'apparition de certains cancers [41]. Par contre, il est conseillé de consommer de l'eau minérale ou gazeuse, riche en calcium et en magnésium, qui sont indispensables pour l'organisme [42-43].

Les rapports d'équilibre nutritionnel chez les femmes enquêtées sont des indicateurs d'une situation alarmante et préoccupante en raison de la fréquence et de la quantité de consommation habituelle des aliments riches en gras et en sucre, ainsi que les boissons sucrées doivent être limitées. Pour cela, il faut diversifier l'alimentation, privilégier les aliments à forte densité nutritionnelle tels que les fruits, les légumes ou le lait par rapport aux aliments à forte densité énergétique telle que les produits riches en lipides et en sucres simples [24-25]. Il est donc conseillé d'introduire des aliments riches en glucides complexes à index glycémique bas [44]. La fréquentation des Fast-Foods, le saut de repas ainsi que le grignotage doivent être bannis et l'eau minérale doit être privilégiée [45]. Selon notre étude et afin de prévenir le risque d'atteinte d'un CS, nous conseillons aux femmes de suivre un régime alimentaire méditerranéen [44].

Le CS est une maladie multifactorielle, dont les nombreux facteurs de risque sont souvent corrélés et interagissent de façon complexe. S'il est établi que le lien entre l'obésité et le cancer du sein diffère selon le statut ménopausique, c'est à cause de taux élevé de leptine et des variations d'anthropométrie [4-8]. Selon notre enquête, le CS est étroitement associé, d'une part, aux déviations métaboliques ; l'hyperleptinémie et l'hyperinsulinisme et d'autre part à l'IMC et à l'obésité abdominale. À cet effet, cette élévation de la teneur en leptine et en insuline, elle-même est liée au métabolisme nutritionnel et favorise la résistance à la leptine et aussi l'insulinorésistance, bien que la glycémie à jeun soit d'une valeur normale. L'insulinorésistance précède le diabète de type II. Ce sont ces paramètres (leptine, insuline, obésité abdominale et IMC) qui sous-tendent la relation proportionnelle entre l'obésité et le CS.

Chez les femmes en surpoids et obèses, il existe une résistance centrale à la leptine qui sert à aggraver la carence insulinaire et à générer une hyperinsulinémie conduisant à la résistance à l'insuline [4-8]. Cette résistance à la leptine est susceptible de stimuler l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et

l'invasivité des cellules tumorales. De plus, le rôle supposé délétère des œstrogènes augmente la libération d'acides gras libres et crée un microenvironnement local qui contribue au développement du CS [7,25]. En effet, à la ménopause, après l'arrêt de la fonction ovarienne, le principal site de production des estrogènes est le tissu adipeux sous l'influence de taux élevés de l'insuline et de la leptine [22,26].

Dans ce contexte, la leptine semble être un facteur majeur de la cancérogénèse mammaire susceptible de contribuer à la réaction inflammatoire locale et à l'angiogénèse, notamment chez les patientes obèses pour lesquelles une augmentation du potentiel métastatique et du risque de mortalité est décrite [25-26].

Nos résultats peuvent expliquer en partie l'augmentation du risque de cancer mammaire associée à l'obésité en post-ménopause, mais nous étions limités par la taille de l'échantillon.

Conclusion

Le cancer du sein est toujours associé à un ensemble de perturbations nutritionnelles et métaboliques aboutissant à l'installation d'un état de stress oxydant causant un déséquilibre dans la balance oxydants/antioxydants. Ce stress oxydant est associé à une hyperleptinémie et hyperinsulinémie et aussi à une altération de profil lipidique [26]. Notre étude a montré qu'en plus des facteurs de risque classiques connus dans la littérature, le surpoids et l'obésité, les mauvaises habitudes alimentaires ainsi que l'inactivité physique et le tabagisme passif sont associés à une augmentation du risque de survenue d'un cancer du sein.

Sur la base des résultats actuels et en termes de perspectives, il est donc nécessaire dans le cadre de la prévention du CS d'avoir une coordination entre médecins et nutritionnistes pour sensibiliser les femmes à risque afin d'adhérer à une alimentation quotidienne saine et riche en antioxydants, en minéraux et en phyto-œstrogènes, ainsi qu'un éloignement complet des zones fumeurs, et la pratique régulière d'activité physique. Un diagnostic précoce par dépistage mammographique chez les femmes permet de réduire le taux de mortalité par le cancer du sein.

Conflits d'intérêt

L'auteure ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Références.

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6),394-424
2. Soltane, A. (2006). Pour une stratégie nationale de lutte contre le cancer en Algérie. Le guide de la médecine et de la santé en Algérie. <http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/poivue35.htm> Consulté le 09 juillet 2020
3. Nkondjock, A., Ghadirian, P. (2005). Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Med sci (Paris)*, 21(2),175-180
4. Atoum, M.F., Alzoughool, F., Al-Hourani, H. (2020). Linkage Between Obesity Leptin and Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin Re*, 14, 1-8
5. Samad, N. (2019). Role of Leptin in Cancer: A Systematic Review. *Biomed J Sci Tech Res*,18(1),13226-13235
6. Cortese, L., Terrazzano, G., Pelagalli, A. (2019). Leptin and immunological profile in obesity and its associated diseases in dogs. *Int J Mol Sci*, 20(10)
7. Schmidt, S., Monk, J.M., Robinson, L.E., Mourtzakis, M. (2015). The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: Potential effects of exercise. *Obes Rev*, 16(6),473-487
8. Sánchez-Jiménez, F., Pérez-Pérez, A., de la Cruz-Merino, L., Sánchez-Margalet, V. (2019). Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. *Front Oncol*, 9(July),1-12
9. Craig, C.L., Marshall, A.L., Sjostrom, M., Bauman, A.E., Booth, M.L. (2003). International physical activity questionnaire: 12 country reliability and validity. *Medicine & science in sport & exercise*, 35, 1381-1395
10. FAO/OMS (1998) Recommandations diététiques basées sur l'approche alimentaire : élaboration et utilisation. Rapport d'une consultation conjointe, n°880. Genève : OMS. p. 125
11. Levine, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., Climent, I., Lenz, A.G., Ahn, B.W. et al. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*, 186,464-478
12. Jagota, S., Dani, H. (1982). A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using Folin phenol reagent. *Analytical biochemistry*, 127,178-182
13. Zaman, Z., Fielden, P., Frost, P.G. (1993). Simultaneous determination of vitamins A and E

- and carotenoids in plasma by reversed-phase HPLC in elderly and younger subjects. *Clinical chemistry*, 39, 2229-2234
14. Ellman, G.L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82,70-77
 15. Elstner, E.F., Youngman, R.J., Obwad, W. (1983). Superoxide dismutase. In: Bergmeyer HB (ed) *Methods of enzymatic analysis*, 3rd edn. Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 3, 293-302
 16. Goldberg, D.M., Spooner, R.J. (1992). Glutathione reductase. In: Bergmeyer HB (ed) *Methods of enzymatic analysis*, vol 3, 3rd edn. Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 258-265
 17. Paglia, D.E., Valentine, W.N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterizations of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*, 70,158-169
 18. Blache, D., Prost, M. (1992). Free radical attack-Biological test for human resistance capability. A lunar-based chemical analysis laboratory (A 93-17426 04-51). Hampton, VA, A. Deepak Publishing, 1992, 82-98
 19. Pauline, A.R. Les troubles digestifs liés au stress: considérations psychosomatiques et prise en charge à l'officine. Thèse en Sciences pharmaceutiques. Université de Lorraine : 2018
 20. Nkondjock, A., Ghadirian, P. (2005). Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Med sci (Paris)*, 21(2),175-180
 21. Ferly, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet Tieulent, J. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimations for 40 countries in 2012. *Eur J*, 49, 1373-1403
 22. Kruk, J. (2007). Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the region of Western Pomerania. *Asian Pac J Cancer Prev*, 8, 513-524
 23. Johnson, K.C., Hu, J., Mao, Y. (2000). Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer registries Epidemiology Research group. *Cancer Causes Control*, 11(3), 211-221
 24. Medart, J. (2005). Manuel pratique de nutrition. L'alimentation préventive et curative. Ed DEe Boeck & Larcier.
 25. Larouche, D. Évaluation de la relation entre les apports en antioxydants et le niveau d'expression de marqueurs inflammatoires dans le tissu mammaire normal de femmes atteintes du cancer du sein. Thèse : Sciences Médicales : Université Laval, Québec. Canada : 2017
 26. Badid, N., Baba Ahmed, F.Z., Merzouk, H, Belbraouet, S., Mokhtari, N., Merzouk, S.A. et al. (2010). Oxidant/antioxydant status, lipids and hormonal profile in overweight women with breast cancer. *Pathol Oncol Res*, 16(2),159-167
 27. Mahbouli, S. Etude de l'impact de la leptine sur le statut oxydatif et inflammatoire du tissu mammaire. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la sante : Clermont-Ferrand 1 : 2015
 28. Pincemmail, J., Lecomte, J., Collart, E., Castiaux, J.P., Defraïogne, J. (2001). Stress oxydant, antioxydants et exercice physique. *Vaisseaux Cœur Poumons*, 6, 1-3
 29. Laure, P. (2007). Activités physiques et santé. Ellipses, p 319
 30. Brody, J. G., Aschengrau, A., McKelvey, W., Swartz, C. H., Kennedy, T., & Rudel, R. A. (2006). Breast cancer risk and drinking water contaminated by wastewater: a case control study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 5(28), 1-11. doi:1476-069X-5-28
 31. Boffetta, P., & Fredrik, Nyberg. (2003). Contribution of environmental factors to cancer risk. *British Medical Bulletin*, 68, 71-94. doi: 10.1093/bmb/ldg023
 32. Cantor, K.P., Villanueva, C.M., Silverman, D., Figueroa, F.X. (2010). Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, disinfection by-products, and risk of bladder cancer in Spain. *Environ Health Perspect*, 118 (11), 1545-1550
 33. Bove, G.E. Jr, Rogerson, P.A., Vena, J.E. (2007). Case control study of the geographic variability of exposure to disinfectant by-products and risk for rectal cancer. *Int J Health Geogr*, 6,18
 34. Backer, L.C., Coss, A.M., Wolkin, A.F., Flanders, W.D., Reif, J.S. (2008). Evaluation of associations between lifetime exposure to drinking water disinfection by-products and bladder cancer in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 232(11),1663-8
 35. Cantor, K.P., Lynch, C.F., Hildesheim, M.E., Dosemeci, M., Lubin, J., Alavanja, M. (1998). Drinking water source and chlorination by-products. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology*, 9(1),21-8
 36. Cantor, K.P. (1994). Water chlorination, mutagenicity, and cancer epidemiology. *Am J Public Health*, 84(8),1211-3
 37. Villanueva, C.M., Cantor, K.P., Grimalt, J.O., Malats, N., Silverman, D., Tardon, A. (2007). Bladder Cancer and Exposure to Water Disinfection By-Products through Ingestion, Bathing, Showering, and Swimming in Pools. *Am J Epidemiol*. 15;165(2):148-56
 38. Richardson, S.D., Plewa, M.J., Wagner, E.D., Schenry, R., Demarini, D.M. (2007). Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in

- drinking water: a review and roadmap for research. *Mutat Res*, 636(1-3),178-242
39. Villanueva, C.M., Cantor, K.P., Cordier, S., Jaakkola, J.J., King, W.D., Lynch, C.F. (2004). Disinfection by-products and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*, 15(3),357-67
 40. Morris, R.D., Audet, A.M., Angelillo, I.F., Chalmers, T.C., Mosteller, F. (1992). Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health*, 82(7),955-63
 41. Probst, M., Berenzen, N., Lentzen-Godding, A., Schulz, R. (2005). Scenario-based simulation of runoff-related pesticide entries into small streams on a landscape level. *Ecotoxicol Environ Saf*, 62(2),145-159
 42. Esterle, L., Nguyen, M., Walrant-Debray, O., Sabatier, J.P., Garabedian, M. (2010). Adverse interaction of low-calcium diet and low 25(OH) D levels on lumbar spine mineralization in late-pubertal girls. *J Bone Miner Res*, 25(11),2392-2398
 43. Apfelbaum, M., Romon, M., Dubus, M. (2009). Diététique et nutrition. 7^{ème} édition. Elsevier Masson, 34-56
 44. Al Shaikh, A., Braakhuis, A.J., Bishop, K.S. (2019). The Mediterranean Diet and Breast Cancer: A Personalised Approach. *Healthcare Review*, 104 (7),1-20
 45. Ziegler, O., Quilliot, D. (2005). Prise en charge de l'obésité de l'adulte. *Rev Prat*, 55(13),1437- 52



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Article Original

Identification d'un Profil de Marqueurs Tumoraux Sériques pour le diagnostic du Cancer du Sein Métastatique

Identification of Serum Tumor Markers profile for the diagnosis of Metastatic Breast Cancer

ZENDJABIL Mustapha^{1,2}

¹ Faculté de Médecine, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella.

² Service de Biochimie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Oran.

RESUME

Introduction : L'apparition des métastases représente la principale cause de mortalité chez les patientes atteintes de cancer du sein. L'objectif de cette étude consiste à identifier un profil de marqueurs tumoraux capable de servir de biomarqueur du cancer du sein métastatique. **Patients et méthodes :** Cette étude de type cas-témoin comporte un groupe de 46 patientes atteintes de cancer du sein avec métastases et un groupe témoin de 82 patientes ayant un cancer du sein sans métastases. Les marqueurs tumoraux suivants ont été dosés sur des échantillons sériques : Carcinoma antigen 15-3 (CA 15-3), CA 125, CA19-9, alpha-foetoprotéine (AFP) et antigène carcino-embryonnaire (ACE). **Résultats :** Une différence statistiquement significative ($p < 0,01$) entre les deux groupes a été observée pour les trois marqueurs tumoraux suivants : le CA 15-3, l'ACE et l'AFP. Les meilleures performances ont été obtenues avec le panel CA 15-3 + ACE + CA19-9 qui a montré une sensibilité et une spécificité de 79,6% et 83,4% respectivement. **Conclusion :** Cette étude a permis d'identifier un profil de marqueurs tumoraux pouvant servir d'outil non invasif pour l'évaluation du risque de survenue de métastases chez les patientes atteintes du cancer du sein.

MOTS CLES: Cancer du sein, Métastases Marqueurs tumoraux, Sérum.

ABSTRACT:

Background: Metastases are the leading cause of death in patients with breast cancer. The aim of this study is to identify a profile of tumor markers that could serve as a biomarker for metastatic breast cancer. **Methods:** This case-control study includes a group of 46 patients with metastatic breast cancer and a control group of 82 breast cancer patients without metastases. The following tumor markers were measured on serum samples: Carcinoma antigen 15-3 (CA 15-3), CA 125, CA19-9, alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA). **Results:** A statistically significant difference ($p < 0.01$) between the two groups was observed for the following three tumor markers: CA 15-3, ACE and AFP. The best performances were obtained by the panel CA 15-3 + ACE + CA19-9 which showed a sensitivity and specificity of 79.6% and 83.4% respectively. **Conclusion:** These tumor markers could serve as a non-invasive tool for assessing the risk of occurrence of metastases in patients with breast cancer.



KEYWORDS: Breast cancer, Metastases, Tumor markers, Serum.

* Auteur Corredpondant : *Mustapha ZENDJABIL*
Adresse E-mail: zendjabil.mustapha@univ-oran1.dz
TEL: 00213 796981309

Date de soumission : 16 Mai 2020
Date de révision : 14 Juillet 2020
Date d'acceptation : 18 octobre 2020

DOI : 10.5281/zenodo.4181996

Introduction

Le cancer du sein est le second type de cancer le plus fréquent et la cinquième cause de mortalité par cancer [1]. En Algérie, on recense 13 000 nouveaux cas diagnostiqués et 3 500 décès par an. Le cancer du sein représente à lui seul près de la moitié des cancers (47,3%) affectant les femmes dans notre pays [2]. Le traitement du cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou encore l'hormonothérapie. Le risque de développement de métastases est étroitement lié au stade de la maladie au moment de sa découverte [3]. Malheureusement, dans notre pays, un grand nombre de patientes se trouvent à un stade avancé au moment du diagnostic. La survie médiane des patientes se voit raccourcie à environ 27 mois à partir du début des métastases [4]. La recherche de biomarqueurs prédictifs de la survenue de métastases chez les patientes atteintes de cancer du sein est donc essentielle.

Les marqueurs tumoraux sont des glycoprotéines déversées dans les liquides biologiques comme le sang à partir du tissu tumoral ou en réponse de l'hôte à la tumeur [5]. Les transformations qui se produisent durant le processus tumoral s'accompagnent d'altérations géniques pouvant être à l'origine de modifications dans l'expression des protéines avec perturbations de leur structure et/ou de leur fonction. Ces protéines qui sont souvent présentes en faible quantité peuvent être dosées au laboratoire à partir d'un simple prélèvement sanguin et ont plusieurs indications dans le cadre de l'exploration des pathologies cancéreuses telles que le dépistage, le diagnostic, le pronostic ou le suivi thérapeutique des patients. Actuellement, l'antigène du cancer 15-3 (CA 15-3; *Cancer Antigen 15-3*) est le seul marqueur tumoral à avoir fait l'objet de recommandations lors des conférences de consensus dans le cadre du suivi de l'efficacité thérapeutique chez les patientes atteintes de cancer du sein [6]. Toutefois, la faible sensibilité et spécificité du CA 15-3 ne permettent pas son utilisation à visée diagnostic. Par ailleurs, il existe d'autres marqueurs tumoraux dont la variation

au cours du cancer du sein métastatique n'est pas claire et dont l'utilisation en tant que panel en association avec le CA15-3 notamment sous forme de score n'a pas été évaluée. C'est notamment le cas de l'alpha fœto-protéine (AFP) et de l'antigène tumoral CA 125. L'AFP est une protéine qui n'est normalement produite que chez le fœtus et qu'on retrouve à des taux élevés dans un certain nombre de situations pathologiques comme dans le cancer du foie [7]. Le CA 125 est une glycoprotéine de la famille des mucines dont le taux s'élève dans les tumeurs épithéliales ovariennes, mais également dans des affections bénignes comme les péritonites et les pancréatites [8].

L'objectif de cette étude consiste à identifier un profil de marqueurs tumoraux capable de servir de biomarqueur de cancer du sein métastatique.

Patientes et Méthodes

1. Patientes

Il s'agit d'une étude observationnelle de type cas-témoin qui a été réalisée entre septembre 2016 et février 2017 au Service de Biochimie de l'Établissement Hospitalier Universitaire (EHU) d'Oran. Notre échantillon comporte deux groupes, le premier comprend 46 patientes atteintes de cancer du sein avec métastases. Le second groupe qui sert de témoin, est constitué de 82 patientes ayant un cancer du sein, mais sans métastases. Les patientes ayant d'autres types de cancers ont été exclues du groupe témoin. Les données cliniques ont été recueillies à partir des fiches de renseignements qui accompagnent les échantillons adressés à l'unité d'hormonologie et marqueurs tumoraux du service. L'étude a été menée de manière conforme aux principes éthiques de la déclaration d'Helsinki [9]. Nous n'avons entraîné aucun prélèvement sanguin supplémentaire à celui prescrit par le médecin traitant, les données cliniques des patientes ont été traitées de manière anonyme et le consentement a été obtenu pour chacune des patientes incluses dans l'étude.

2. Dosage des marqueurs tumoraux

Les prélèvements sanguins ont été recueillis sur des tubes secs. Les échantillons ont été centrifugés dans les deux heures qui suivent à 3000 g pendant 10 minutes. Les marqueurs tumoraux suivants ont été dosés sur le sérum : CA 15-3, CA 125, CA19-9, alpha-foetoprotéine (AFP) et antigène carcino-embryonnaire (ACE). Le dosage a été réalisé sur l'automate Access 2® (Beckmann Coulter®) par des méthodes immuno-enzymatiques.

3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée sur le logiciel IBM SPSS Statistics version 20. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes \pm écarts types, tandis que les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de fréquences (pourcentages). Le test de Student (test t) a été réalisé pour comparer les résultats des deux groupes. Une valeur de p inférieure à 0,01 a été considérée comme statistiquement significative. En outre, nous avons déterminé la sensibilité et la spécificité de chaque marqueur, ainsi que celle des profils les plus pertinents.

Résultats

L'âge moyen des patientes atteintes de cancer du sein avec métastases est de $53,95 \pm 10,21$ ans et de $49,37 \pm 11,24$ ans pour le groupe témoin. Les principales localisations des métastases chez les patientes du premier groupe sont l'os avec 27 (58,7%) cas, le foie avec 9 (16,9%) cas et les poumons avec 6 (13,0%) cas.

Les résultats du dosage des marqueurs tumoraux sont représentés dans le **tableau 1** et leurs performances pour la détection des métastases sont représentées dans la **figure 1**.

Tableau 1. Résultats des marqueurs tumoraux chez les deux groupes de patientes.

Marqueurs tumoraux	Groupe métastases (n=46)	Groupe témoin (n=82)	Valeur de p
CA 15-3 (kU/l)	$61,4 \pm 12,3$	$42,7 \pm 10,9$	< 0,01
CA 125 (kU/l)	$29,0 \pm 8,7$	$24,9 \pm 6,8$	NS
CA 19-9 (kU/l)	$28,4 \pm 5,0$	$19,0 \pm 3,9$	NS
ACE (ng/ml)	$7,5 \pm 1,9$	$4,1 \pm 1,3$	< 0,01
AFP (ng/ml)	$11,4 \pm 3,6$	$3,7 \pm 0,9$	< 0,01

Valeurs usuelles : CA 15-3 < 35 kU/l ; CA 125 < 35 kU/l ; CA 19-9 < 37 kU/l ; ACE < 3 ng/ml ; AFP < 10 ng/ml. Abréviations : NS : non statistiquement significatif ; CA : carcinoma antigen ; ACE : antigène carcino-embryonnaire ; AFP : alpha foeto-protéine.

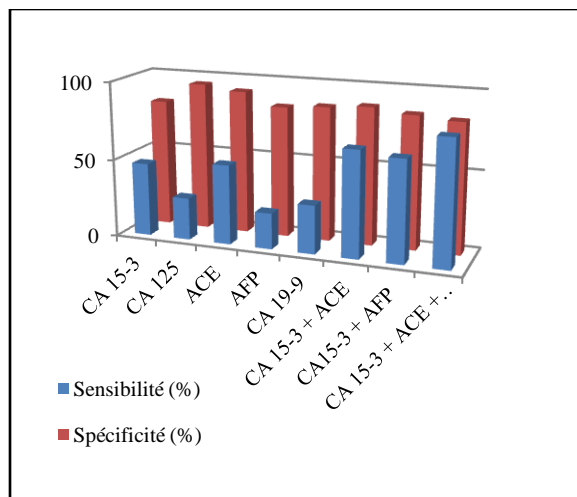


Figure 1. Sensibilité et spécificité des marqueurs tumoraux testés seuls ou en panel pour la détection du cancer du sein métastatique.

Discussion

Le taux de survie à 5 ans des patientes atteintes de cancer du sein à partir du moment du diagnostic est supérieur à 95% pour les formes localisées, environ 82% pour les formes invasives et seulement d'environ 23% pour les formes métastatiques [4]. Les métastases affectent donc considérablement la mortalité et le niveau de vie des patientes atteintes de cancer du sein. La recherche des métastases dans le bilan d'extension du cancer du sein repose en pratique courante essentiellement sur des examens d'imagerie ciblés à l'instar de la radiographie thoracique ou de la scintigraphie osseuse. Même si actuellement 70% des décisions médicales sont basées sur les résultats des examens biologiques [10], la biologie médicale a longuement demeurée peu contributive pour l'exploration du cancer du sein.

Nous avons évalué dans cette étude l'intérêt de plusieurs marqueurs tumoraux sériques pour l'identification des patientes à risque de développer des métastases. Une différence statistiquement significative ($p < 0,01$) entre les deux groupes a été observée pour les trois marqueurs tumoraux suivants : le CA 15-3, l'ACE et l'AFP. Les résultats montrent que pris séparément, les marqueurs tumoraux testés ont une spécificité élevée, mais une faible sensibilité ($< 50\%$). Tandis que les combinaisons du CA15-3 avec l'ACE ou l'AFP, ou mieux encore le trio CA 15-3 + ACE + CA19-9 montrent d'excellentes performances diagnostiques avec une sensibilité et une spécificité de 79,6% et

83,4% respectivement. Ce profil de marqueurs tumoraux sériques offre de meilleures performances pour la détection des métastases osseuses que la scintigraphie qui présente une sensibilité et une spécificité de 49% et 74 % respectivement [11]. Dans une étude rétrospective menée sur une population française comparant l'intérêt de l'ACE dans le bilan d'extension initial lorsqu'il est dosé seul ou en association avec le CA 15-3, il a été démontré que lorsqu'on associe l'ACE au CA15-3, on observe un gain de sensibilité allant jusqu'à 10% au CA 15-3 dont la sensibilité seule n'est que de 62% [12]. Dans une autre étude portant sur 134 patientes divisées en deux groupes, l'un avec métastases (n=67) et l'autre sans métastases (n=67), il a également été observé une nette augmentation des performances diagnostiques lorsqu'on combine le CA 15-3 à l'ACE par comparaison à l'utilisation de ces deux paramètres séparément [13].

Les limites de notre étude sont liées à une taille d'échantillon limitée. En outre, nous avons dosé uniquement les marqueurs qui étaient disponibles au laboratoire à ce moment là et qui sont aussi les plus courants. Toutefois, il aurait également été intéressant de quantifier un panel de marqueurs plus large comprenant notamment le HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) sérique.

La recherche de biomarqueurs du cancer du sein n'est encore qu'à ses débuts. Ainsi, de nombreux marqueurs d'apparition récente doivent être testés. Ceux qui nous paraissent les plus pertinents sont les microARN. Ces acides nucléiques de petite taille jouent un rôle très important dans le développement du cancer du sein et sont retrouvés dans les liquides biologiques comme le sang de manière stable [14]. Ainsi, les microARN pourraient non seulement servir de biomarqueurs pronostiques, mais également à la détection précoce et au suivi thérapeutique des patientes atteintes de cancer du sein. Nous focalisons actuellement nos travaux sur cette nouvelle piste de recherche qui nous semble prometteuse.

Conclusion

Cette étude a permis d'identifier un profil de marqueurs tumoraux pouvant servir d'outil pour l'évaluation du risque de survenue de métastases chez les patientes atteintes du cancer du sein. Ces biomarqueurs offrent l'avantage majeur d'être non invasif, contrairement aux examens anatomo-

pathologiques qui nécessitent la réalisation d'une ponction ou encore à l'imagerie qui expose à des rayonnements.

Conflits d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Références

1. Kabel, A.M., Baali, F.H. (2015). Breast cancer: insights into risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *J. Cancer Res. Treat.*3(2):28-33
2. Bannour, I., Briki, R., Zrairi, F., Zahmoul, T., Hamchi, H., Kammoun Belajouza, S., et al. (2018). Breast cancer in the Maghreb: epidemiology and control strategies. *Review. Tunis Med.*,96(10-11):658-64
3. Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M. *Cancer Statistics Review, 1975-2017. Previous Version. SEER Cancer Statistics Review.* https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/(consulté le 03/05/2020)
4. Largillier, R., Ferrero, J.M., Doyen, J., Barriere, J., Namer, M., Mari, V. *et al.* (2008). Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.*,19(12):2012-2019
5. Kabel, A.M. (2017). Tumor markers of breast cancer: New perspectives. *J. Oncol. Sci.*,3(1):5-11
6. Abbou, O., Zendjabil, M. (2015). Apport du CA15-3 dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. *Revue Médicale de l'EHU 1er Novembre d'Oran*, 2:14-15
7. Laffont, A., Goussot, V., Berriolo-Riedinger, A., Riedinger, J.M. (2018). Le CA 125 dans le bilan d'extension des cancers du sein nouvellement diagnostiqués: pourquoi et comment? *Ann. Biol. Clin.* 76(5) :553-561
8. Bellet, D., Pecking, A. (2008). Marqueurs tumoraux: utilisation clinique en 2008 et avancées récentes. *Rev. Fr. Lab.*,(399):23-26
9. World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20):2191-4
10. Zendjabil, M., Saadi, A.S. (2020). Cas cliniques en biochimie. Edition Dar Elqods, Oran, Algérie ; p.3

11. Yildiz, M., Oral, B., Bozkurt, M., Cobaner, A. (2004). Relationship between bone scintigraphy and tumor markers in patients with breast cancer. *Ann. Nucl. Med.* 18(6):501-505
12. Maccio, G., Goussot, V., Berriolo-Riedinger, A., Riedinger, J.M. (2017). Intérêt clinique de l'ACE pour la détection des métastases des cancers du sein nouvellement diagnostiqués: comparaison au CA 15-3. *Ann. Biol. Clin.* 75(4):431-441
13. Hing, J.X., Mok, C.W., Tan, P.T., Sudhakar, S.S., Seah, C.M., Lee, W.P. et al. (2020). Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance. *The Breast*, 20(52):95-101
14. Zendjabil, M., Favard, S., Tse, C., Abbou, O., Hainque, B. (2017). Les microRNA comme biomarqueurs: quelles perspectives?. *C. R. Biol.*, 340(2):114-131



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Article Original

Survie sur 05 ans des Cancers Colorectaux dans la Wilaya de Tlemcen

Survival over 05 years of Colorectal Cancers in the province of Tlemcen

BENBEKHTI ABDREBBI Samira *^{1,2,3}, **MEGUENNI Kaouel**^{1,2,3}

¹ Faculté de Médecine, Université Abou bekr Belkaid de Tlemcen, Algérie.

² Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive, Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen, Algérie.

³ Laboratoire de recherche sur le Cancer "CancerLab" n° 30, Faculté de Médecine, Université de Tlemcen, Algérie.

RESUME

Introduction: Le cancer colorectal, par sa fréquence et sa gravité, représente un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale. Il est une cause importante de décès liés au cancer. L'objectif de notre étude est d'étudier la survie sur 05 ans des cancers colorectaux dans la wilaya de Tlemcen. **Patients et Méthodes:** Il s'agit d'une étude pronostique de survie portant sur les cas de cancer colorectal confirmés histologiquement et diagnostiqués pour la première fois, quelque soit le stade, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012 chez les sujets résidant dans la wilaya de Tlemcen au moment du diagnostic. Le recueil des cas était exhaustif à partir du registre des cancers de Tlemcen. La survie était présentée sous forme de courbe de Kaplan Meier. Le test de Log Rank a permis la comparaison entre les différents groupes. Le seuil de significativité était fixé à 0,05. **Résultats:** les malades atteints de cancer colorectal étaient en nombre de 160. L'âge moyen au diagnostic était de 60,15 ans et le sex-ratio 1,42. Le cancer du côlon a constitué 53,1% des cas. Histologiquement, une prédominance d'adénocarcinome a été notée. La survie globale à 05 ans était de 65% et la durée moyenne de survie de 44 mois. Le stade de métastases au moment du diagnostic était associé à la mortalité ($p < 0,001$) ; HR de 6,72 [2,56-17,63]. La survie médiane chez les patients ayant un cancer colorectal diagnostiqué au stade de métastases était de 23 mois. **Conclusion:** Le cancer colorectal est fréquent et occupe la première place parmi les cancers digestifs dans la wilaya de Tlemcen. Le stade du cancer au moment du diagnostic est associé à la survie. La détection précoce reste le moyen le plus efficace pour réduire la mortalité par cancer colorectal.

MOTS CLÉS: Cancer colorectal, Survie, Mortalité, Registre, Tlemcen.

ABSTRACT:

Introduction: Colorectal cancer, by its frequency and severity, represents a serious public health problem worldwide. It is a major cause of death from cancer. The objective of our work is to study the 05-year survival of colorectal cancer in the province of Tlemcen. **Patients and Methods:** This is a prognostic survival study on colorectal cancer cases confirmed histologically and diagnosed for the first time, whatever the stage, between January 1st, 2011 and December 31, 2012 in subjects living in the province of Tlemcen at the moment of diagnosis. The collection of cases was exhaustive from Tlemcen cancer registry. Survival was presented as a Kaplan Meier curve. The Log Rank test allowed comparison between the different groups. The significance level was 0.05. **Results:** There were 160 patients with colorectal cancer. The average age at diagnosis was 60.15 years and the sex ratio 1.42. Colon cancer represented 53.1% of cases. Histologically, a predominance of adenocarcinoma was noted. Overall survival at 05 years was 65% and the average survival time 44 months. The stage of metastasis at the moment of diagnosis was associated with mortality ($p < 0.001$); HR of 6.72 [2.56-17.63]. The median



survival in patients with colorectal cancer diagnosed at the metastasis stage was 23 months. **Conclusion:** Colorectal cancer is frequent and occupies the first place among digestive cancers in the wilaya of Tlemcen. Cancer stage at diagnosis is associated with survival. Early detection remains the most effective mean of reducing mortality from colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer, Survival, Mortality, Registry, Tlemcen.

* Auteur Correspondant. Tel.: +0213 555 48 30 84
Adresse E-mail: samira.benbekhti@univ-tlemcen.dz

Date de soumission : 22/06/2020
Date de révision : 28/07/2020
Date d'acceptation : 02/11/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4181797

Introduction

D'incidences variables, les cancers digestifs progressent, principalement en raison de l'augmentation des cas de cancer colorectal [1]. Le cancer colorectal (CCR), par sa fréquence et sa gravité, représente un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale [2, 3]. Il occupe la 3^{ème} place par son incidence ; six cents quatre-vingt-quatorze mille décès par cancer colorectal étant enregistrés chaque année dans le monde [3]. De nombreux facteurs ont pu être identifiés comme étant associés à une incidence accrue des cancers colorectaux. En effet, l'alimentation serait responsable de 30 à 50 % des cas de CCR [4].

En Algérie, les cancers digestifs notamment colorectaux connaissent une augmentation rapide depuis le début des années 2000 [5]. Le cancer colorectal se situe au 2^{ème} rang des cancers et représente environ 50% des cancers digestifs [6]. En 2010, le cancer du colo-rectum a représenté chez l'homme 15,7% de l'ensemble des cancers. Chez la femme, le cancer du colo-rectum a représenté 16,7%, de tous les cancers féminins [5]. D'après le registre des cancers de Tlemcen [7], les CCR occupent la 2^{ème} position chez l'homme et la 3^{ème} chez la femme.

Dans la wilaya de Tlemcen comme en Algérie, il y a très peu d'études sur la survie des cancers colorectaux. Les données sur la survie des cancers provenant de centres spécialisés ne permettent pas d'évaluer le pronostic de ces cancers. Les registres de cancers, qui collectent tous les cas diagnostiqués dans une population bien définie, représentent un moyen privilégié pour connaître la survie des cancers digestifs [8]. Par ailleurs, l'absence de programme de suivi des malades cancéreux ne nous permet pas d'exprimer des résultats en matière de mortalité ou d'entrevoir une étude de survie [7]. A noter que le certificat de décès est pour l'heure actuelle, inexploitable du fait de l'absence d'informations sur les registres d'état civil ou sur le certificat en question [7].

Devant le constat de manque d'informations sur la survie des CCR, nous avons jugé important d'étudier la survie des CCR dans la wilaya de Tlemcen sur une période de 05 ans à partir du registre des cancers de la wilaya de Tlemcen.

Patients et Méthodes

Type de l'étude

Il s'agit d'une étude pronostique de survie des cancers colorectaux dans la wilaya de Tlemcen sur une période de 05 ans.

Critère de jugement

La survie avec deux modalités : vivant et décédé.

Population de l'étude

Tous les cas de cancers colorectaux confirmés histologiquement et diagnostiqués pour la première fois, quelque soit le stade, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012 chez les sujets résidant dans la wilaya de Tlemcen au moment du diagnostic.

Le diagnostic d'un cancer colorectal a été confirmé histologiquement et identifié selon la classification internationale des maladies en oncologie (CIM- O3) sous des codes. Tous les sous-types histologiques ont été inclus.

Trois localisations tumorales ont été retenues selon la classification internationale des maladies (CIM 10) [9] : Colon (C18); jonction colorectale (C19) et le rectum (C 20).

N'ont pas été inclus dans notre étude les sujets atteints de CCR secondaires et les sujets ne résidant pas dans la wilaya de Tlemcen au moment du diagnostic.

Sources de données

Les sujets faisant l'objet de notre étude ont été recensés à partir du registre du cancer de la wilaya de Tlemcen qui a constitué une source de données essentielle et initiale dans notre étude. Les services de l'état civil de la wilaya de Tlemcen et le service de médecine légale du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen ont représenté des sources de données relatives au statut vital.

Recueil des données

Le recueil des cas était exhaustif et nominatif. Les informations recueillies ont été reportées sur une fiche de recueil des données.

La recherche du statut vital a été effectuée en rétrospectif (2011-2015) et en prospectif (2016-2017).

Période et durée de l'étude

Le statut vital des sujets a été déterminé pendant 05 ans. L'étude s'est déroulée du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2017.

Variables relatives aux données de survie

Des informations essentielles pour analyser les données de survie ont été renseignées pour chaque sujet. La date origine (D.O) était la date de diagnostic d'un CCR, allant du 01/01/2011 au 31/12/2012. La date des dernières nouvelles (DDN) est représentée par la date la plus récente à laquelle nous avons eu des nouvelles du sujet quant au critère étudié qui est la survie (décès et survie). L'événement correspondait à la survenue ou non du décès. Le recul est le délai correspondant à la durée de la surveillance. La date de point (DP) était fixée au 31/12/2017.

La survie a été calculée à partir de la date de l'enregistrement (diagnostic) jusqu'à la date de décès. Pour les sujets non décédés, de la date de diagnostic jusqu'à la DDN.

Analyses statistiques

La saisie et les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 21.0. Nous avons calculé les pourcentages, les moyennes, les écarts types et les médianes. Nous avons utilisé le test du χ^2 de Pearson pour comparer des proportions avec un risque d'erreur alpha fixé à 5 %. L'évolution de la survie en fonction du temps a été représentée par la courbe de Kaplan Meier et les différences entre les données de survie ont été analysées avec le test du Log-rank. Le risque de première espèce α a été fixé au seuil de 5% pour juger du caractère significatif des tests statistiques sous l'hypothèse bilatérale.

Considérations éthiques

La confidentialité des informations recherchées au niveau des différents lieux de notre étude a été respectée et les résultats ont été rapportés d'une façon anonyme.

Résultats

Epidémiologie des cancers colorectaux dans la wilaya de Tlemcen

Les CCR ont représenté la première localisation parmi 408 cas de cancers digestifs enregistrés sur deux ans, soit un pourcentage de 39,21%. Durant deux ans, 160 malades atteints de CCR ont été enregistrés. Le chiffre a doublé en 2012 (101 cas) par rapport à l'année 2011 (59 cas).

L'âge moyen au diagnostic est de 60,11 ans \pm 13,04 ans, avec un minimum d'âge de 17 ans et un maximum de 90 ans. Quatre vingt dix pour cent des cas de CCR sont survenus chez le sujet de plus de 45 ans avec une prédominance masculine et un *sex-ratio* (hommes /femmes) de 1,42.

Le cancer du côlon a constitué 53,1% des cas et le cancer du rectum 43,1%. Six cas étaient de localisation colorectale.

Les patients résidaient dans différentes Daïras de la Wilaya de Tlemcen mais avec une répartition non homogène. Les Daïras les plus touchées étaient : Tlemcen (45%), Maghnia (18,8%), Remchi (6,3%), Ghazaouet (5,6%) et Mansourah (4,4%).

Histopathologie des cancers colorectaux dans la wilaya de Tlemcen

L'examen anatomopathologique a représenté la base du diagnostic chez nos patients. Le stade de diagnostic des CCR a été déterminé chez 82 sujets dont 46,3% étaient diagnostiqués à un stade local, 29,2 % à un stade locorégional et 24,4% au stade de métastases.

Concernant le type histologique, 78,8% des tumeurs colorectales étaient des adénocarcinomes et 14,4% des carcinomes non spécifiés (Tableau 1).

Survie des cancers colorectaux dans la wilaya de Tlemcen

A la date de point, 56 patients étaient décédés, soit un pourcentage de 35%. La durée moyenne de suivi était plus élevée chez les survivants par rapport aux décès (60 mois vs 16 mois). La médiane de survie était de 09 mois chez les décès. Le statut vital a été renseigné pour la totalité des malades. Aucun perdu de vue n'a été enregistré (Tableau 2). L'âge moyen de décès était de 64 \pm 11,47 ans et l'âge médian de 63 ans. L'âge minimum de décès était de 36 ans et le maximum de 90 ans.

Tableau 1. Caractéristiques histologiques des CCR dans la Wilaya de Tlemcen (2011-2012)

	N	%
Stade au moment du diagnostic		
Local	38	23,8
Locorégional	24	15,0
Métastases	20	12,5
Indéterminé	78	48,7
Morphologie : Dénomination (Code CIM-O3)		
Adénocarcinome SAI (8140/3)	102	63,8
Adénocarcinome de type intestinal (8144/3)	24	15,0
Tumeur maligne SAI (8000/3)	16	10,0
Carcinome SAI (8010/3)	07	04,4
Autres	11	06,8

SAI : Sans autre indication

Tableau 2. Répartition des cas de CCR selon la durée de suivi et l'état à la date de point

Durée de suivi (mois)	Total	Survivants	Décédés
Moyenne	44,58	60	15,95
IC à 95% (moyenne)	[42,78-46,38]	-	[13,96-17,95]
Ecart type	22,85	-	15,02
Médiane	60,00	60,00	09,00
Minimum-Maximum	0-60	60-60	0-53
Effectif	160	104	56

IC : intervalle de confiance

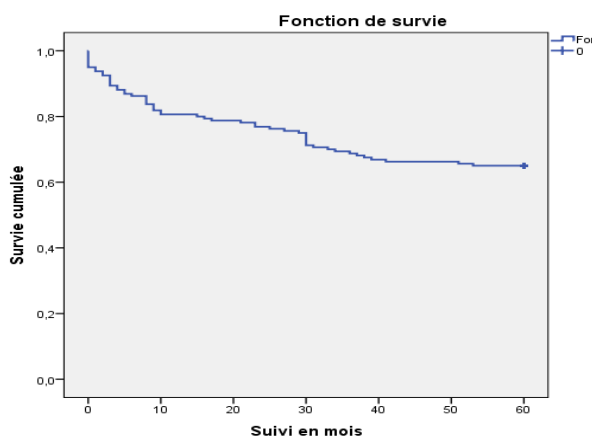
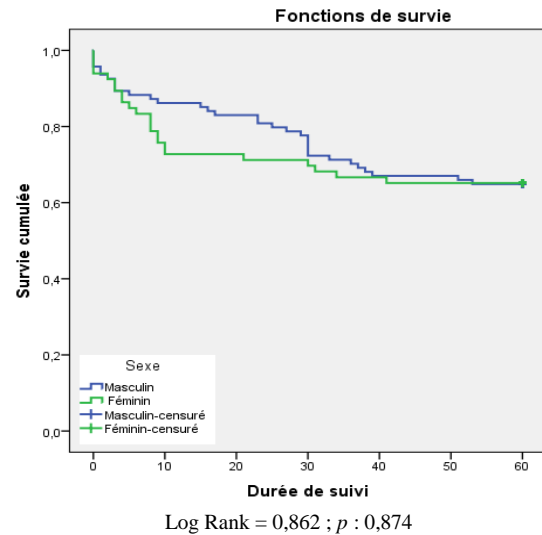
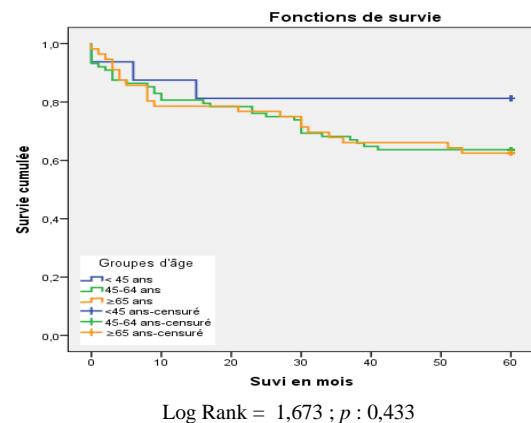


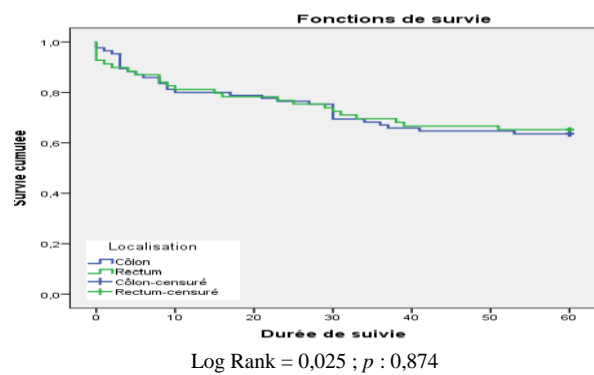
Figure 1 : Survie globale à 05 ans des patients CCR dans la wilaya de Tlemcen (2011-2017)



a. Survie des CCR en fonction du sexe



b. Survie des CCR selon les groupes d'âge au diagnostic



c. Survie des CCR selon la localisation*

* : la jonction coloproctale n'a pas été prise en considération au moment de l'analyse : effectif faible (N=6, dont un décès).

Figure 2 : Courbes de Kaplan Meir de la survie des CCR en fonction du sexe, âge et localisation Wilaya de Tlemcen (2011-2017)

La plupart des décès ont eu lieu à domicile (50 parmi 56) soit un taux de 89,3% et 06 décès sont survenus dans une structure hospitalière (10,7%). La survie globale des CCR est de 65% (Figure 1).

La différence de survie selon le sexe n'était pas statistiquement significative (Figure 2.a).

La mortalité était plus faible chez les patients les plus jeunes par rapport au reste des patients. Néanmoins, la différence n'était pas significative (Figure 2.b). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre le cancer du côlon et le cancer du rectum (Figure 2.c).

La survie différait significativement entre les stades du CCR au moment du diagnostic (Figure 3). La probabilité de survie globale diminuait avec le stade du CCR au moment du diagnostic : local, locorégional et métastases. A 05 ans de suivi, elle était respectivement de 84,2%, 66,7% et 30%. Cette différence était statistiquement significative.

La survie médiane chez les patients ayant un CCR diagnostiqué au stade de métastases était de 23 mois.

Le risque de décès chez les patients ayant un CCR diagnostiqué au stade de métastases était multiplié

par 6,72 par rapport aux patients ayant un CCR diagnostiqué à un stade local (Tableau 3).

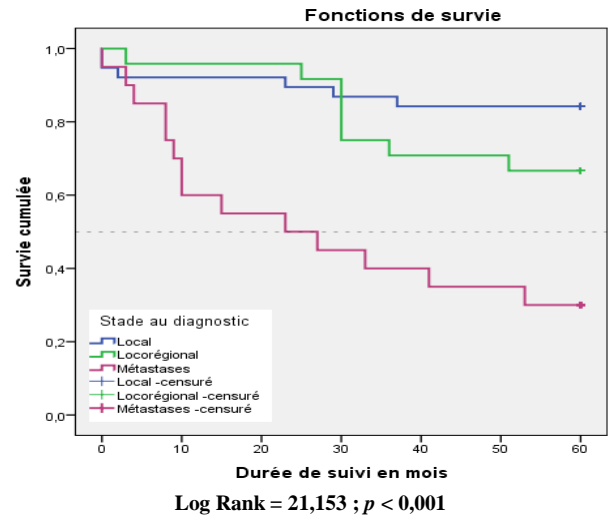


Figure 3. Courbe de Kaplan Meier de la survie des CCR selon le stade au moment du diagnostic Wilaya de Tlemcen (2011-2017)

Tableau 3. Analyse de la survie globale sur 05ans des CCR dans la wilaya de Tlemcen ; 2011-2017

Variables	n décès (N)	Taux de mortalité	Survie moyenne (mois)	Médiane (mois) IC à 95%	HR* IC à 95%	p Log- Rank
Sexe						
Masculin	33 (94)	35,1	45,81 (41,49-50,14)	-	1,04 (0,61 -1,78)	0,862
Féminin	23 (66)	34,8	42,81 (36,90-48,72)	-		(NS)
Age au diagnostic (années)						
< 45	03 (16)	18,7	50,06 (39,84-60,28)	-	1	0,433
45-64	32 (88)	36,3	43,90 (39,12-48,69)	-	2,07 (0,63-6,79)	(NS)
≥ 65	21 (56)	37,5	44,07 (38,07-50,07)	-	2,13(0,63-7,15)	
Localisation (n=154*)						
Colon	31 (85)	36,4	44,18 (39,36-49,01)	-	0,97 (0,75-1,27)	0,874
Rectum	24 (69)	34,7	44,59 (39,19-49,99)	-		(NS)
Stade au diagnostic (n=82**)						
Local	06 (38)	15,8	52,92 (47,38-58,45)	-	1	<0,001
Locorégional	08 (24)	33,3	49,79 (43,34-56,23)	-	2,13 (0,74-6,16)	
Métastases	14 (20)	70,0	30,20 (19,99-40,41)	23,00 (0-49,29)	6,72 (2,56-17,63)	

IC : Intervalle de confiance, N : non significatif, * : la jonction colorectale n'a pas été prise en considération au moment de l'analyse (effectif faible), ** : le stade indéterminé n'a pas été pris en considération au moment de l'analyse (données manquantes)

Discussion

Par sa fréquence de 39,21%, le cancer colorectal représente le cancer digestif le plus fréquent dans la wilaya de Tlemcen. Sur une période de deux ans, 160 cas de CCR ont été enregistrés avec un doublement du chiffre en 2012 par rapport à l'année 2011.

En Algérie [10], dès les premières années d'enregistrement des cancers digestifs, il a été noté une baisse importante de l'incidence du cancer de l'estomac et une augmentation de l'incidence des cancers colorectaux aussi bien chez l'homme que chez la femme. D'après le registre du cancer d'Alger [11], le CCR se situe au 2^{ème} rang des cancers et représente environ 50% des cancers digestifs.

En Tunisie [12], le cancer colorectal occupe le premier rang des cancers digestifs avec une augmentation de l'incidence au cours de ces dernières années. Au Maroc [13], il est le deuxième cancer digestif après celui de l'estomac. Une étude dans le même pays [14] a montré que le CCR représentait 26,4% parmi 3838 cas de cancers digestifs, classé en 2^{ème} position après le cancer gastrique.

En Europe, la fréquence des CCR a augmenté, plaçant les cancers du colon en premier rang des cancers digestifs [15].

Au Canada [16], il est la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes et la troisième cause de décès par cancer chez les femmes. Il représente 12 % de tous les décès attribuables au cancer.

Pour certains pays africains, le CCR se trouve en 2^{ème} position après le cancer du foie à Brazzaville [17] et en 3^{ème} position après le cancer de l'estomac et le foie au Burundi [18].

Localisation

Dans notre étude, le cancer du côlon constitue un peu plus de la moitié des cancers colorectaux. Dans la littérature, les cancers du côlon représentent globalement 2/3 et le cancer du rectum 1/3. Notre résultat est concordant avec celui retrouvé au Maroc

où le cancer colorectal touche le côlon dans 52% des cas et le rectum dans 48% [19]. Les registres occidentaux rapportent une incidence de loin plus élevée du cancer colique par rapport au cancer rectal [20]. Les cancers du colon et du rectum sont deux entités que l'on étudie souvent ensemble ; il n'est en effet pas toujours évident de les distinguer, notamment dans le cadre des bases de données sur le cancer et/ou sur les décès. En outre, leur origine physiopathologique est assez similaire [21]. Les cancers rectaux sont associés à ceux du colon dans plusieurs publications [22].

Age et sexe

Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic était de 60,11 ans et les sujets âgés de plus de 45 ans étaient les plus touchés. Une prédominance du sexe masculin a été notée. Nos résultats concernant la prédominance du CCR chez l'homme se rapprochent de ceux des études menées au Maroc. En Tunisie, une prédominance du sexe féminin a été notée (59%) (Tableau 4).

L'incidence du CCR augmente avec l'âge. Il est rare avant 50 ans où il ne représente que 6 % [26]. Une autre étude a démontré que le CCR est rare avant 45 ans [27]. L'incidence augmente avec l'âge ; la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes [28].

L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme [28]. Une légère prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio de 1,5 [26]. Dans une autre étude [28], l'incidence est la même dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 65 ans, puis apparaît une prédominance chez l'homme. Aussi, dans une étude réalisée en Belgique, 95% des cancers au niveau colorectal survenaient après l'âge de 50 ans avec une prédominance masculine dans la tranche d'âge 50-75 ans (62% vs 47%) ; le rapport hommes/femmes des taux d'incidence était de 1,53 [21]. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 69 ans pour les hommes et de 72 ans pour les femmes. Cette différence repose en grande partie sur des différences démographiques: au-delà de 75 ans, deux tiers de la population belge est féminine [21].

Tableau 4. Comparaison des CCR selon le sexe et l'âge moyen au diagnostic entre les différents pays

Pays	Auteurs	Période de l'étude	Effectif	Sexe-ratio (H/F)	Age moyen au diagnostic (ans)
Algérie (Tlemcen)	Benbekhti S.	2011-2017	160	1,42	60,11±13,04
Maroc (Casablanca) [19, 23]	Imad F. E.	2015	100	1,17	56,65 ± 14,64
Maroc (Meknès) [24]	Benhamidi MS.	2012-2016	36	1,57	56,8
Tunisie [12]	Kassab A.	2008-2010	100	0,69	57,51 ± 11,69
Cameroun [25]	Bagnaka Eloumou S.A.F	2006-2016	270	1,3	50±15,3

L'âge constitue certainement un facteur de risque important : le risque augmente rapidement entre 50 et 70 ans [29]. Il est à noter que le cancer colorectal se manifeste d'habitude à un âge avancé, mais en cas d'affection héréditaire, on l'observe chez des sujets beaucoup plus jeunes [30]. Ce groupe à risque doit donc être suivi de très près.

Lieu de résidence

La répartition géographique de la maladie dans la wilaya de Tlemcen n'est pas homogène, il y a des régions très touchées, d'autres moins touchées et ou épargnées. S'agissant d'une maladie multifactorielle, ce phénomène pourrait être expliqué par les différences des habitudes alimentaires et du mode de vie dont la pratique de l'activité physique, qui peuvent changer d'une communauté à une autre.

En effet, dans notre pays, le caractère accéléré de la transition démographique et épidémiologique [5], l'industrialisation rapide où les habitudes alimentaires et la sédentarité évoluent sans cesse jouent un rôle important dans la survenue des cancers digestifs [6]. Par ailleurs, l'alimentation serait responsable de 30 à 50 % des cas de CCR [4]. Ceci dit, cette constatation nous incite à réaliser une autre étude épidémiologique plus approfondie dans ce sens afin d'expliquer cette répartition.

Histologie

L'examen anatomopathologique a représenté la base du diagnostic chez nos patients. L'aspect morphologique le plus fréquent était l'adénocarcinome.

Les adénocarcinomes constituent l'immense majorité des CCR [31]. En Tunisie [32], sur 153 cas de cancer colique, le cancer était dans tous les cas un adénocarcinome. Au Maroc [19], le type histologique le plus fréquent était représenté par l'adénocarcinome Lieberkühniennien avec une proportion de 82 %. En France métropolitaine [33], les CCR sont le plus souvent des adénocarcinomes. En Belgique [21], 73% des tumeurs pour lesquelles le diagnostic anatomopathologique était disponible étaient des adénocarcinomes et 11% des carcinomes non spécifiés. Au Cameroun [25], l'adénocarcinome Lieberkühniennien était retrouvé chez 75,1% des patients.

Survie des CCR

L'étude de survie sur cinq ans des CCR dans la Wilaya de Tlemcen a montré un taux de survie globale de 65% pour les deux sexes. L'âge moyen de décès était de 64 ans. Nous avons constaté que la mortalité était maximale juste après le diagnostic puis diminuait rapidement pendant la première année ; elle continuait à diminuer faiblement les années suivantes. La différence entre les taux de survie par sexe est peu

marquée. Il n'y a pas de différence de la survie entre le cancer du côlon et le cancer du rectum.

Le taux de survie dans notre étude se rapproche de celui retrouvé dans plusieurs études ; contrairement à d'autres études qui ont enregistré des taux de survie très bas. En effet, la mortalité par CCR est faible (694.000 décès, 8,5% du total) avec plus de décès (52%) dans les régions les moins développées du monde, reflétant un faible taux de survie dans ces régions. Il y a moins de variabilité dans les taux de mortalité dans le monde (six fois chez les hommes, quatre fois chez les femmes), avec les taux les plus élevés estimés de mortalité chez les deux sexes en Europe centrale et de l'Est (20,3 pour 100 000 pour les hommes, 11,7 pour 100 000 chez les femmes), et le plus bas en Afrique de l'Ouest (3,5 et 3,0, respectivement) [34].

Le pronostic des cancers du tube digestif s'est amélioré au fil du temps. Les taux de survie pour la France pour les périodes 1978-1980 et 1992-1994 ont montré que des progrès ont été particulièrement marqués pour le cancer du côlon et du rectum dont le taux de survie relative est passé en une quinzaine d'années de 40 à 60% [35]. En Europe, la survie à cinq ans des cancers colorectaux a augmenté entre 1992 et 2004 pour tous les âges [36]. En France, elle passe de 57 à 62 % pour les plus de 70 ans et de 51 à 52 % pour les plus de 80 ans pour le cancer du côlon [36]. Pour le cancer du rectum, la survie dans ces tranches d'âges est passée de 55 à 60 %, et de 46 à 48 % respectivement [37].

Dans une étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim (France cancer incidence et mortalité) 1989-2013 [33] concernant la survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, il a été démontré que la survie observée et la survie nette 5 ans après le diagnostic d'un CCR étaient de 51 et 60 % respectivement. L'écart de survie entre les hommes et les femmes était négligeable. Globalement, l'excès de mortalité était maximal immédiatement après le diagnostic puis diminuait rapidement pendant la première année. Au-delà, il continuait à décroître faiblement pour approcher zéro à 5 ans. Cet excès de mortalité initiale était très important chez les sujets âgés, et négligeable voire absent chez les sujets jeunes. En Allemagne en 2004 [38] et aux USA en 2017 [39], le taux de survie globale à 5 ans des CCR était de 64%. Cette amélioration est attribuée à la détection précoce des cas en coloscopie et aux progrès de la chirurgie.

Le taux de survie était plus bas dans certaines régions notamment dans la wilaya de Sétif, où les taux de survie relative à cinq ans étaient de 24,0 % chez les hommes et 23,0% chez les femmes [40]. Au

Cameroun [25], la survie globale des CCR à un, trois et cinq ans était respectivement de 79%, 17% et 3%. Ces résultats pourraient être expliqués par le stade avancé de la maladie, le retard diagnostic et la sous-estimation de la survie globale compte tenu des difficultés de suivi des patients. En effet, plusieurs études concluent que le stade du cancer au moment du diagnostic est étroitement associé à la survie en ce qui concerne les cancers du côlon et du rectum [41]. Lorsque ce cancer est détecté à un stade précoce (cancer superficiel dans la paroi de l'intestin), le taux de survie à 5 ans après le diagnostic dépasse alors 90% contre 69,5 % pour le stade régional (envahissement ganglionnaire) et 11,3% pour le stade métastatique [42]. Ainsi, l'accroissement de la détection précoce grâce aux programmes de dépistage pourrait avoir des répercussions considérables sur la survie à ces cancers mais aussi sur la qualité de vie des patients, avec des traitements moins lourds. Le taux de survie dépend également de la localisation du cancer, de l'agressivité de la tumeur, ainsi que la disponibilité et la qualité des services de détection précoce, de diagnostic et de traitement [43]. De ce fait, le stade du cancer au moment du diagnostic est un indicateur important du pronostic, lequel est accessible pour la plupart des cancers courants, grâce aux registres provinciaux du cancer [16].

Limites de l'étude

Les points forts de notre étude reposent sur le recueil des données qui était basé sur le registre des cancers de Tlemcen, garantissant ainsi la fiabilité des enregistrements et la qualité des données, et évitant les biais de sélection. Par ailleurs, le recueil exhaustif garantit la représentativité de la population de la wilaya de Tlemcen, la durée de l'étude est longue et le recul est acceptable. La mesure de la durée de survie moyenne des patients atteints de CCR a été déterminée pour tous les sujets jusqu'à la survenue de leurs décès. De plus, l'événement d'intérêt a été déterminé pour tous les sujets de l'étude et aucun patient n'a été perdu de vue. Enfin, les méthodes d'analyse de survie sont adaptées à l'objectif de l'étude, ce qui rend les résultats retrouvés comparables aux autres études.

En revanche, certaines limites doivent être soulignées notamment le caractère rétrospectif pour une partie de notre étude.

Conclusion

Les cancers colorectaux sont fréquents et occupent la première place parmi les cancers digestifs dans la Wilaya de Tlemcen dont la prévention est basée essentiellement sur la connaissance des facteurs de

risque et le dépistage permettant l'amélioration du taux de survie.

Le stade au moment du diagnostic d'un CCR est associé à la survie d'où l'intérêt d'une détection précoce qui reste le meilleur moyen pour en réduire la mortalité par cancer colorectal.

Conflits d'intérêt : Aucun

Références

1. Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J., Kasi, P. M., & Wallace, M. B. (2019). Colorectal cancer. *Lancet* (London, England), 394(10207), 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
2. Brenner, H., Kloor, M., & Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *Lancet* (London, England), 383(9927), 1490-1502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61649-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9)
3. Bray, F., Ren, J.S., Masuyer, E., Ferlay, J. (2013). Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer.*, 132 (5);1133-45.
4. Missaoui, N., Jaidaine, L., Abdelkader, A.B., Trabelsi, A., Mokni, M. et al. (2011). Colorectal cancer in Central Tunisia: increasing incidence trends over a 15-year period. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*, 12:1073-6.
5. Plan national cancer 2015-2019, 2014. Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade. Disponible en ligne: https://extranet.who.int/ncdccc/Data/DZA_B5_pla_n_national_cancer.pdf (consulté le 21 juin 2020).
6. Abid, L. (2016). Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie : Leçons à tirer en vue des priorités de santé publique. Cours intensif de cancérologie Digestive ; Société Algérienne d'hépatogastro-entérologie (FFCD- SAHGEED) ; Algérie. https://www.sahgeed.com/upload/files/1stAIBDD2016/Epidemiologie_des_cancers_digetifs_en%20Algerie.pdf (consulté le 13 juin 2020)
7. Meguenni, K. Registre des cancers de Tlemcen; Rapport 2006-2010; Fréquences et incidences. Disponible en ligne: https://cancerlab.univ-tlemcen.dz/assets/uploads/Rapport_2006_2010.pdf (consulté le 22 juin 2020).
8. Brawley O. W. (2016). The cancer registry as a cancer-control tool. *Cancer*, 122(9), 1343-1345. <https://doi.org/10.1002/cncr.29968>
9. World Health Organization. <https://icd.who.int/browse10/2008/fr> (Consulté le 10 mai 2020)

10. Abid, L. (2009). Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers. *Journal africain du cancer*, 1(2):98-103.
11. Abid L, Berkane S, 2009. Epidémiologie des cancrs digestifs. Cours intensif de cancérologie digestive ENSM, editor. Service de chirurgie viscérale et oncologique, hôpital Bologhine – Alger ; Algérie.
12. Kassab, A., Landolsi, S., Miled, A., Ben Ahmed, S., Olfa, G. (2013). Existe-t-il une relation entre les habitudes alimentaires en Tunisie et le cancer colorectal? Éléments de réponse à partir d'un échantillon de population. *Immunol. Biol. Spec.*;28(5-6) p 327-334.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2013.05.003> (consulté le 21 juin 2020).
13. Belhamidi, M.S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F. et al. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. *Pan African Medical Journal*, 30:159.
14. Benelkhaiat, R., Rabbani, K., Nasrollah, N., Finech, B., Louzi, A., El Idrissi Dafali, A. (2010). Les cancers digestifs dans la région de Marrakech. *African Journal of Cancer*, 2(3):160-5.
15. Faivre, J. (1998). Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon. *Annales de chirurgie*, 52, p311-p319.
16. Bryan, S., Masoud, H., Weir, H. K., Woods, R., Lockwood, G., Smith, L. et al. (2018). Cancer in Canada: Stage at diagnosis. *Health reports*, 29(12), 21-25.
17. Peko, J.F., Ibara, J.R., Dangou, J.M., Gombe Mbalawa, C. (2004). Profil histo-épidémiologique de 375 cancers digestifs primitifs au CHU de Brazzaville. *Med. Trop.*, 64 : 168-170.
18. Kadende, P., Engels, D., Ndoricimpa, J., Ndabaneze, E., Habonimana, D., Marerwa, G., et al. (1990). Les cancers digestifs au Burundi; Premiers résultats d'une enquête menée à Bujumbura. *Médecine d'Afrique Noire*, 37 (10).
19. Imad, F.E., Drissi, H., Tawfiq, N., Bendahhou, K., Jouti, N.T., Benider, A. et al. (2019). Epidemiological, nutritional and anatomopathological features of patients with colorectal cancer in the greater Casablanca region. *Pan. Afr. Med. J.*, 32:56.
20. Yang, J., Du, X. L., Li, S. T., Wang, B. Y., Wu, Y. Y., Chen, Z. L. et al. (2016). Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. *PloS one*, 11(12), e0167540.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167540>
21. Puddu, M., Tafforeau, J. (2006). Cancer colorectal; Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Institut scientifique de Santé publique.IPH/EPI Reports Nr, 023. https://www.wiv-isp.be/epidemie/epif/crosprf/colorectal_fr.pdf (consulté le 17 juin 2020)
22. Mamadou, G.S., Hami, H., Soulaymani, A., Qouyou, A., Mahamadou, Z.H., Nouhou, H. (2014). Les cancers digestifs au Niger. Fréquence relative sur une étude rétrospective de 1992 à 2009. *European Scientific Journal (ESJ)*, 10:339-49.
23. Imad, F.E., Drissi, H., Radallah, D., Tawfiq, N., Benider, A., Bendahhou, K. et al. (2016). Facteurs de risque nutritionnels des cancers colorectaux chez une population marocaine. Étude cas-témoins. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 64:S150.
24. Belhamidi, M.S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F. et al. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. *The Pan African Medical Journal*, 30 (159). doi:10.11604/pamj.2018.30.159.15061
25. Bagnaka Eloumou, S.A.F., Bekolo Nga, W.T., Kenfack, G.U., Leonce, T., Malongue, A., Tzeuton, C. et al. (2020). Facteurs Pronostiques du Cancer Colorectal au Cameroun. *Health Sci Dis*, 21 (2).
26. Rougier, P. (2004). Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les traiter. *La Revue du praticien*, 54 : 133 - 142.
27. Aparicio, T., Mitry, E., Sa Cunha, A., Girard, L. (2005). Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 29: 1014- 23.
28. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fedewa, S. A., Ahnen, D. J., Meester, R., Barzi, A. et al. (2017). Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(3), 177–193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
29. Ransohoff, D.F., Lang, C.A. (1991). Screening for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 325:37-41.
30. Levin, B. (1993). Colorectal Cancer Screening. *Cancer*, 72:1056-1060 .
31. Benhamiche, A.M. (1998). Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé. *Gastroenterol. Clin. Biol*, 22 (suppl 3 bis) : S3 - S11.
32. Trabelsi, O., Hassairi, M., Haouet, K., Kammoun, A., Fareh, M., Sayari ; S. et al. (1999). Le cancer du colon. Etude de 153 cas et comparaison avec une ancienne série de 140 cas. *La tunisie médicale* 77(12):621-30.
33. Bouvier, A.M., Bouvier, V., Defossez, G., Robaszkiewicz, M. (2016). Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine,

- Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim 1989-2013. Partie 1 - Tumeurs solides (p96- 119). Disponible online <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2013.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim.-partie-1> (consulté le 10 juin 2020)
34. Mahar, A. L., Compton, C., Halabi, S., Hess, K. R., Weiser, M. R., & Groome, P. A. (2017). Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes. *Journal of surgical oncology*, 116(8), 969–982. <https://doi.org/10.1002/jso.24774>
 35. Msika, S., Tazi, M.A., Benhamiche, A.M., Couillault, C., Harb, M., Faivre, J. (1997). Population-based study of diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer. *Br. J. Surg*, 84: 1474-1478.
 36. Faivre, J., Bossard, N., Jooste, V. (2017). Trends in net survival from colon cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur. J. Cancer. Prev*, 26: S40-73.
 37. Lepage, C., Bossard, N., Dejardin, O. (2017). Trends in net survival from rectal cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur. J. Cancer. Prev*; 26: S48-55.
 38. Kube, R., Mroczkowski, P., Granowski, D., Benedix, F., Sahm, M., Schmidt, U. (2010). Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur. J. Soc. Surg. Oncol*, 36(2):120- 4.
 39. Simon, K. (2016). Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical interventions in aging*, 11, 967–976. <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>
 40. Hamdi-Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Laouamri, S., Zaidi, Z. (2014). Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010. *J. Afr. Cancer*, 6(3), p166-173.
 41. Cunningham, D., Atkin, W., Lenz, H. J., Lynch, H. T., Minsky, B., Nordlinger, B. et al. (2010). Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 375(9719), 1030–1047. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60353-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60353-4)
 42. Horner Brody, H. (2015). Colorectal cancer. *Nature*, 521(7551), S1. <https://doi.org/10.1038/521S1a>
 43. Weitz, J., Koch, M., Debus, J., Höhler, T., Galle, P. R., & Büchler, M. W. (2005). Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 365(9454), 153-165. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17706-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17706-X)



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Article Original

Tabagisme Passif et Risque de Cancer du Sein: Etude Cas-témoins au Centre de Lutte Contre le Cancer de Batna

Passive Smoking and Risk of Breast Cancer: A Case-control study in Batna Cancer Center

BENBRAHIM Wassila¹, AOURAGH Soumia¹, BENBRAHIMWafa², AYACHI Soumia¹, BOUZID Kamel³

¹Service d'Oncologie médicale CLCC Batna, Algérie.

²Service de chirurgie viscérale CHU Batna, Algérie.

³Service d'Oncologie médicale CPMC Alger, Algérie.

RESUME

Introduction : Les expériences *in vitro* ont montré que les produits de la fumée du tabac tels que les hydrocarbures polycycliques, les nitrosamines et les amines aromatiques peuvent induire des tumeurs mammaires. Cependant, les résultats des études épidémiologiques menées restent controversés. L'objectif principal de notre étude est d'élucider la relation entre le tabagisme passif et le risque du cancer du sein. **Patients et Méthodes:** Nous avons réalisé une étude cas-témoins au niveau du service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer de Batna entre le 1^{er} Juin et le 30 novembre 2015. Après une saisie des données utilisant le logiciel SPSS version 20, une analyse par régression logistique conditionnelle (modèle de COX) a été réalisée. **Résultats:** L'analyse univariée a objectivé une association positive entre le tabagisme passif et le risque du cancer du sein (OR=1,52, IC à 95 % [1,06-2,18], p=0,02). L'analyse multivariée avec ajustement sur la parité, la contraception, l'allaitement, l'état matrimonial, la ménopause, et l'histoire de néoplasie familiale, a révélé que l'exposition à la fumée du tabac augmente le risque de survenue du cancer du sein avec un OR=1,58 (IC à 95% [1,056-2,369], p= 0,02). **Conclusion:** Le tabagisme passif pourrait augmenter le risque du cancer du sein.

Mots clés : Tabagisme passif, cancer du sein, cas-témoins.

ABSTRACT :

Background: In vitro experiments have shown that the smoke products of tobacco such as polycyclic hydrocarbons, nitrosamines and aromatic amines can induce breast tumors. However, the results of the epidemiological studies carried out remain controversial. The main objective of our study is to shed light on the relationship between passive smoking and the risk of breast cancer. **Patients and Methods:** We carried out a case-control study in the oncology department of Batna Cancer Center, from June 1st to November 30, 2015. After data entry using SPSS version 20 software, a regression analysis conditional logistics (COX model) was carried out. **Results:** Univariate analysis identified a positive association between the passive smoking and risk of breast cancer, (OR = 1,52, 95% CI [1,06-2,18], p = 0.02). Multivariate analysis with adjustment for parity, contraception,



breastfeeding, marital status, menopause, and the history of familial neoplasia, revealed that exposure to tobacco smoke increases the risk of developing breast cancer with OR = 1.58 (95% CI [1.056-2.369], p =0.02). **Conclusion:** Passive smoking could increase the risk of breast cancer.

KEYWORDS: Passive smoking, Breast cancer, Case-control.

* W.Benbrahim. Tel.: 0663373369; fax: +033267307

Adresse E-mail :w.khemilet@gmail.com

Date de soumission : 02/09/2020

Date de révision : 21/10/2020

Date d'acceptation : 03/11/2020

DOI: 10.5281/ZENODO.4202083

Introduction

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde et en Algérie. En 2013, 11.000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en Algérie contre 9000 cas en 2009 avec une augmentation de 500 nouveaux cas par an. A l'instar des pays en voie de développement, on note une progression de l'incidence [1]. Selon le registre des tumeurs d'Alger (INSP 2017) l'incidence du cancer du sein est de 88,4 pour 100.000 habitants [2].

Les expériences *in vitro* ont montré que les produits de la fumée de tabac tels que les hydrocarbures polycycliques, les nitrosamines et les amines aromatiques peuvent induire des tumeurs mammaires. Cependant, les résultats des études épidémiologiques menées restent controversés [3,4].

Cette discordance dans les résultats des études épidémiologiques pourrait être en rapport, d'un côté avec l'action directe des produits chimiques de la fumée du tabac au niveau des gènes, et d'un autre côté, avec le déficit oestrogénique observé chez les femmes fumeuses [5,6].

Patients and Méthodes

2.1. CONTEXTE DE L'ETUDE

L'étude a été réalisée dans le Centre de lutte contre le Cancer de Batna (CLCC) qui est une nouvelle structure d'une capacité de 240 lits sur une superficie de 90.000 m². Il a démarré ses activités le 8 mai 2012.

2.2. Population de l'étude

Les cas

Les cas sont des patientes porteuses de cancer du sein confirmé histologiquement (par biopsie ou micro biopsie), recrutées au niveau du service d'oncologie

médicale du CLCC Batna entre Juin et novembre 2015.

Il s'agit des cas incidents (patientes interrogées au cours de l'année de leur diagnostic).

Critères d'inclusions

- Patientes originaires et demeurant dans la wilaya de Batna quelque soit l'âge.
- Diagnostic de néoplasie mammaire confirmé par une étude anatomopathologique.

Critères d'exclusion

- Patientes originaires ou demeurant dans d'autres wilayas.
- Patientes ne pouvant pas se mettre debout pour prendre les paramètres anthropométriques.
- Patientes ne pouvant pas répondre au questionnaire.
- Les anciennes patientes présentant des récidives.

Les témoins

Le groupe des témoins consiste en des femmes non malades, recrutées pendant la même période que les cas (deux témoins par cas).

Critères d'appariements

Le même sexe (femmes).

Le même âge (plus ou moins cinq ans).

La même wilaya de résidence pour les deux témoins.

2.3. METHODES DE L'ETUDE

Le type d'étude

Il s'agit d'une étude analytique de type cas-témoins, monocentrique menée au centre anti-cancer de Batna.

Les facteurs étudiés

Les données ont été collectées par un questionnaire comportant :

- le nom, le prénom, l'âge, l'adresse (commune) ;
- les caractéristiques sociodémographiques ;
- l'état matrimonial : célibataire, mariée, veuve, ou divorcée ;

- le niveau d'instruction : analphabète, primaire, moyen, secondaire, universitaire ou formation.
- les paramètres anthropométriques: le poids, l'IMC et le pourcentage de matière grasse sont mesurés à l'aide d'un impédance-mètre. Le tour de taille (à mi-distance entre la base thoracique et la crête iliaque) et le tour de hanches sont mesurés par un mètre ruban.
- Les antécédents personnels : gynécologiques (l'âge à la puberté, l'âge à la première grossesse, l'allaitement, la contraception, la ménopause, la prise du traitement hormonal substitutif), la consommation de tabac (fumé ou chiqué), le tabagisme passif (l'exposition à la fumée du tabac à domicile et/ou au travail. En cas de présence de notion de tabagisme passif, la durée totale d'exposition en années a été notée).

-Les antécédents familiaux: la notion d'histoire familiale du cancer du sein est recherchée. Si elle est présente, le degré de parenté, l'âge d'apparition ainsi que la notion d'autres pathologies néoplasiques familiales sont précisés.

Analyses statistiques

Après une saisie des données utilisant le logiciel SPSS version 20.0, un état descriptif préalable a été réalisé, pour caractériser les sujets. La distribution des caractéristiques démographiques et des facteurs de risque sont quantifiés.

La mesure de l'association entre expositions aux différents facteurs de risque et le cancer du sein sont estimés par des odds- ratio (OR) bruts (analyse univariée) et ajustés (analyse multivariée) avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%), obtenus par régression logistique conditionnelle (modèle de COX) tenant compte de l'appariement.

Les biais potentiels et les modalités de leur contrôle

L'inclusion des malades incidents permet de limiter le biais de survie sélective.

Le risque de biais le plus important pour l'étude est lié à la sollicitation de la mémoire des sujets concernant les facteurs d'exposition étudiés rétrospectivement, ce qui entraîne notamment une sur- ou sous-évaluation des expositions renseignées par rapport aux expositions réellement subies.

Le biais de classement a été surmonté par l'inclusion de cas incidents et la confirmation anatomo-pathologique.

Considérations éthiques

Un consentement verbal a été obtenu auprès des cas et des témoins après explication de l'objectif de l'étude ainsi que la confidentialité des données recueillies.

Résultats

Au total, 636 sujets ont participé à l'étude dont 212 cas et 424 témoins non hospitaliers appariés selon l'âge (± 5 ans) et la wilaya de résidence.

L'âge moyen des cas au moment du diagnostic était de 49 ans avec des extrêmes allant de 22 à 97 ans. Concernant l'âge, 10,37% des cas étaient des femmes jeunes âgées de moins de 35 ans, 19,81% avaient moins de 39 ans, et la moitié avait moins de 47 ans.

Le sein gauche était la localisation la plus fréquente suivi par le sein droit et dans 1,4% des cas, l'atteinte était bilatérale.

Le quadrant supéro-externe était le siège prédominant de la néoplasie mammaire représentant 47,2%, suivi du quadrant supéro-interne (14,1%).

Dans 88% des cas, il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant, suivi en 2^{ème} position par le carcinome lobulaire infiltrant qui représentait 8 % des cas, puis les autres types histologiques (carcinome épidermoïde et carcinome médullaire).

Concernant la classification moléculaire, le type luminal A représentait 30,10%, suivi par le triple négatif (16,99%), luminal B (31,55%), et le type HER2 positif (HER: HumanEpidermalgrowth factor Receptor 2) qui représentait 7,28%. Dans 14,08 % des cas, l'étude immuno-histochimique n'a pas été réalisée.

L'analyse descriptive a mis en évidence des antécédents familiaux de néoplasies dans 42,92% des cas par rapport à 30,18% des témoins. La notion d'exposition à la fumée du tabac a été notée chez 43,39% des cas versus 29,48% des témoins (Tableau1).

L'analyse univariée des facteurs étudiés a objectivé deux facteurs associés à une augmentation du risque de cancer du sein dans notre série d'une façon significative, à savoir; la présence d'antécédents de néoplasie familiale (avec un OR de 1,785 (IC à 95%: 1,24-2,56), et le tabagisme passif (OR=1,52: IC à 95 %: 1,06-2,18) et $p=0,02$.

Tableau 1: Analyse univariée

	Cas	Témoins	OR	P
Parité				
0	50 (23,58%)	99(23,34%)	NS	NS
[1-3[37(17,45%)	71(16,74%)		
[3-5[67(31,60%)	137(32,31%)		
>= 5	58(27,35%)	117(27,59%)		
Ménopause				
Oui	87(41,03%)	174(41,03%)	NS	NS
non	125(58,96%)	250(59,43%)		
Allaitement				
Oui	150(70,75%)	310 (73,11%)	NS	NS
non	62(29,24%)	114(26,88%)		
Contraception				
Oui	90 (42,45%)	126(29,71)	NS	NS
non	122(57,54%)	298(68,16)		
Antécédents de néoplasie				
Oui	91 (42,92%)	128 (30,18)	1,78	0,002
non	121(57,07%)	296(69,81%)		
Tabagisme passif				
Oui	92 (43,39%)	125(29,48%)	1,52	0,02
non	120(58,49%)	299 (70,51%)		
Durée d'exposition				
	35(38,04)	56(44,8%)	0,53	0,5
[1-3 ans[24(26,08%)	42(33,6%)	0,9	0,9
[3-5 ans[33(35,86%)	27(21,6)	0,18	0,3
>=5 ans				

Tableau 2: Analyse multivariée :tabagisme passif, antécédents familiaux de néoplasie et risque du cancer du sein.

	Cas	Témoins	OR	P*
Effectif	N =212	N=424		
Tabagisme passif				
Oui	92 (42,92%)	125(29,48%)	1,58	0,02
Non	120 (58,4%)	299(70,51%)		
Antécédents de néoplasie				
Oui	91 (42,92%)	128 (30,18%)	1,78	0,002
Non	121(57,07%)	296 (96,81%)		

OR* ajusté selon l'âge, les facteurs de reproduction (la parité, l'état matrimonial, l'allaitement, la contraception, la ménopause), et l'histoire familiale.

L'analyse multivariée avec ajustement sur la parité, la contraception, l'allaitement, l'état matrimonial et la ménopause a révélé que la présence d'antécédents familiaux et l'exposition à la fumée du tabac augmentent le risque de survenue du cancer du sein avec un OR=1,58 (IC à 95%: 1,056-2,369 p = 0,02) (Tableau 2).

Discussion

Les études *in vitro* et les modèles animaux ont objectivé l'action des carcinogènes contenus dans la fumée du tabac tels que les hydrocarbures polycycliques, les nitrosamines et les amines aromatiques [7,8]. Ces carcinogènes provoquent des lésions d'initiation au niveau des cellules mammaires comme les mutations du gène suppresseur de tumeur (p53)[9]. Cependant, les études épidémiologiques sur la relation entre le tabagisme passif et le risque du cancer du sein sont toujours contradictoires. Certaines sont en faveur d'une association positive [10,11,12,13], d'autres suggèrent, en revanche, une association négative [14,15,16].

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes exposées à la fumée du tabac. Nos résultats sont soutenus par plusieurs études. Selon Juhua et al, les femmes exposées à la fumée du tabac pendant une durée supérieure ou égale à 10 ans dans l'enfance, supérieure ou égale à 20 ans à l'âge adulte à domicile, ou supérieure ou égale à 10 ans à l'âge adulte au travail ont un risque plus élevé du cancer du sein [10].

Par ailleurs, dans une méta-analyse examinant l'association entre le tabagisme actif, le tabagisme passif et le risque de cancer du sein chez la femme chinoise, 51 études ont été incluses (3 études cas témoins et 48 études de cohorte). Le tabagisme passif a été associé à une augmentation façon significative du risque de développer un cancer du sein (OR= 1,62, IC à 95% : 1,39-1,85). Cette association est plus importante chez les femmes exposées dans leur milieu du travail par rapport aux femmes exposées à la fumée à domicile. Paradoxalement, aucune association n'a été observée entre le tabagisme actif et le risque du cancer du sein (OR : 1,04, IC 9% : 0,89 – 1,20) [11].

Notons que d'autres études n'ont objectivé aucune association entre le risque du cancer du sein et le tabagisme passif. Dans l'étude menée par Egan et al. basée sur le recueil des données de l'étude américaine (nurses HealthStudy), 3140 cancers du sein sont apparus parmi 78.206 femmes suivies en moyenne pendant 14 ans. Aucune association n'a été observée entre le tabagisme passif (à domicile ou au travail) et le risque du cancer du sein (RR=0,90, ICà95% : 0,67-1,22). Pour le tabagisme actif, une légère association du risque a été retrouvée chez les femmes ayant

commencé à fumer avant l'âge de 17 ans (RR=1,19 : IC à 95 % : 1,03-1,37) [15].

Yang Y et al. ont publié une méta-analyse de dix études prospectives incluant 782.534 femmes non-fumeuses. Dans cette étude, 14.831 cas de cancer du sein ont été détectés. Comparé aux femmes non exposées au tabagisme passif, le RR combiné global du cancer du sein était de 1,01 (intervalle de confiance à 95% : 0,96 à 1,06, $p = 0,73$) chez les femmes exposées au tabagisme passif [16]. Par ailleurs, l'analyse des sous groupes n'a pas objectivé de relation significative entre le tabagisme passif et le risque de cancer du sein [16].

En Algérie, Henai et al. dans leur étude publiée en 2017 ont objectivé une association significative entre le tabagisme passif et le risque de cancer du sein avec un OR de 2,77 et un IC à 95% de 1,83 à 4,21 [17].

Notre étude présente des points forts : des informations détaillées sur un large éventail de variables qui ont été recueillies et prises en compte dans le modèle multivarié, à savoir, les facteurs de reproduction, les paramètres anthropométriques, et l'histoire familiale de cancer dans la wilaya de Batna.

Quant aux limites de notre étude, apparaissent en première position les biais relatifs aux études cas-témoins rétrospectives, le biais de mémorisation notamment pour préciser la durée et la quantité de fumée de tabac absorbée qui reste subjective. Ceci dit, étant donné que les mêmes questions sont posées de la même façon aux cas et aux témoins, l'effet de ce biais pourrait être atténué car les erreurs ont la même intensité chez tous les sujets.

Conclusion

Le cancer du sein pose un problème de santé publique car son incidence est en augmentation. Certains facteurs de risque sont bien connus tels que la génétique, l'histoire familiale de cancer du sein, les facteurs liés à la vie hormonale et reproductive, mais ce sont des facteurs de risque non modifiables et encore n'expliquent qu'une petite fraction du cancer du sein. En revanche, de nombreux facteurs liés au mode de vie tels que l'alimentation, l'activité physique, le tabac, l'obésité et le sommeil sont des facteurs modifiables et constituent un maillon intéressant où la prévention pourrait jouer un rôle essentiel, d'où la nécessité de connaître ces facteurs au sein de notre population. Parmi ces facteurs, le tabagisme passif pourrait augmenter le risque de

cancer du sein.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Références

1. Plan National Cancer 2015-2019. <http://www.sante.gov.dz/coronavirus/plan-cancer-2015-2019.html> (consulté le 12 juin 2020)
2. Registre des tumeurs d'Alger INSP ALGER 2017. [http://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registre s/TumeursAlger/Registre_tumeurs_Alger_2017.pdf](http://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registre%20TumeursAlger/Registre_tumeurs_Alger_2017.pdf) (consulté le 23/06/2020)
3. Paul, D. (2002). October Cigarette Smoking and the Risk of Breast Cancer in Women A Review of the Literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11; 953.
4. Nyante, SJ. (2014). Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort. *British Journal of Cancer* 110, 2339-2347
5. Baron, J.A., La Vecchia, C. (1990). The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162(2):502-14.
6. Spangler, J.G. (1999). Smoking and hormone-related disorders. *Prim Care.*;26(3):499-511.
7. Terry, P.D., Goodman, M. (2006). Is the association between cigarette smoking and breast cancer modified by genotype? A review of epidemiologic studies and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15(4):602-11
8. Reynolds, P. (2013). Mar Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 18(1):15-23
9. Conway, K.(2002).Prevalence and spectrum of p53 mutations associated with smoking in breast cancer. *Cancer Res.* 1; 62(7):1987-95
10. Luo, J., Margolis, K. L., Wactawski-Wende, J., Horn, K., Messina, C., Stefanick, M. L., Tindle, H. A., Tong, E., & Rohan, T. E. (2011). Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d1016. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1016>

11. Li, B., Wang, L., Lu, M. S. (2015). Passive Smoking and Breast Cancer Risk among Non-Smoking Women: A Case-Control Study in China. *PloS one*, 10(4), e0125894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125894>
12. Strumylaite, L., Kregzdyte, R., Poskiene, L., Bogusevicius, A., Pranys, D., & Norkute, R. (2017). Association between lifetime exposure to passive smoking and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status among non-smoking Caucasian women. *PloS one*, 12(2), e0171198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171198>
13. Jones, M. E., Schoemaker, M. J. (2017). Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast cancer research : BCR*, 19(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0908>
14. Chen, C., Huang, Y.B. (2014 Jun). Active and passive smoking with breast cancer risk for Chinese females: a systematic review and meta-analysis. *Chin J Cancer*;33(6):306-16.
15. Egan, K.M., Stampfer, M.J.(2002). Active and passive smoking in breast cancer : prospective results from the Nurses's Health study. *Epidemiology* .13(2) : 138-45
16. Yang, Y., Zhang, F., Skrip, L., Wang, Y., & Liu, S. (2013). Lack of an association between passive smoking and incidence of female breast cancer in non-smokers: evidence from 10 prospective cohort studies. *PloS one*, 8(10), e77029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077029>
17. Henaoui, L., Meguenni, K., Oudjhih, M. (2017) .Facteurs de risque du cancer du sein dans la wilaya de tlemcen : étude cas-témoins 2011-2013. *Journal d'Épidémiologie et de Santé Publique, JESP* ;18, 39-49



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Article Original

Chirurgie des Métastases Pulmonaires des Cancers Colorectaux

Surgery of Lung Metastases in Colorectal Cancers

BOUSSENSLA Seifeddine¹, **MEDJDOUB Yacine Miloud**²

¹Service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire CHU Mustapha Pacha Alger. Faculté de Médecine Université d'Alger 1

²Service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire CHU Mustapha Pacha Alger. Faculté de Médecine Université d'Alger 1

RESUME

Introduction: Opérer les métastases pulmonaires des cancers colorectaux permet des survies prolongées et s'intègre maintenant aux traitements multimodaux. Le but de ce travail est de montrer le bénéfice de cette chirurgie, ainsi que les critères de sélection des patients qui peuvent en tirer bénéfice. **Patients et Méthodes:** Etude prospective monocentrique sur deux ans. 50 interventions chirurgicales pulmonaires sur 40 patients présentant 58 métastases pulmonaires de cancer colorectal ont été réalisées dans le service de Chirurgie Thoracique CHU Mustapha Pacha Alger. **Résultats:** 17 hommes et 23 femmes ont été inclus. L'âge moyen était de 65 ans avec des extrêmes allant de 28 à 74 ans. La moyenne de l'intervalle libre était de 23 mois. Les marqueurs tumoraux (ACE) étaient élevés dans 13 cas. Huit de nos patients avaient des métastases hépatiques. Une chirurgie mini-invasive a été réalisée 5 fois, 27 résections atypiques, 4 segmentectomies, 7 lobectomies et 2 pneumonectomies. Un curage ganglionnaire a été réalisé chez 8 patients. Tous les malades ont eu une résection R0. La mortalité post-opératoire était nulle ; la morbidité était de 7,5%. La survie globale à un an était de 97% et à 3 ans, de 88%. (IC à 95% : 82,15% -92,59%). Notre travail a fait ressortir les critères de sélection suivants : métastase unique ; un taux de marqueurs tumoraux normal, un intervalle libre long, des métastases pulmonaires isolées et métachrones, et la certitude de pouvoir réaliser une résection « R0 ». **Conclusion:** Notre étude confirme que le contrôle local de métastases pulmonaires augmente la survie de ces patients, dont les critères de sélection doivent être rigoureux afin que cette chirurgie soit bénéfique.

MOTS CLES : Métastases, Poumons, Chirurgie, Cancer colorectal, Survie.

ABSTRACT

Introduction: Operating on the pulmonary metastases of colorectal cancers allows for prolonged survival and now integrates into multimodal treatments. The goal of this work is to show the benefit of this surgery, as well as the criteria of selecting patients who can benefit from it. **Patients and Methods:** Prospective monocentric study over two years. 50 pulmonary surgeries performed on 40 patients with 58 pulmonary metastases of colorectal cancer, in the department of Thoracic Surgery Mustapha Pacha University Hospital Algiers. **Results:** 17 men for 23 women were included. The average age was 65 years with extremes ranging from 28 to 74 years. The average free interval was 23 months. Tumor markers (CEA) were high in 13 cases. 8 of our patients had liver metastases. 5 Minimally invasive surgery, 27 metastasectomies, 4 segmentectomies, 7 lobectomies and 2 pneumonectomies were performed. Node removal was performed on 8 patients. All patients had an R0 resection. Post-operative mortality was nil;

morbidity was 7,5%. Overall survival at 1 year was 97% and at 3 years, 88%. (95% IC: 82.15% -92.59%). Our work highlighted the following selection criteria: unique metastasis, a normal tumor marker rate, a long free interval, isolated and metachronous lung metastases, the certainty of being able to perform an R0 resection. **Conclusion:** Our study confirms that local control of pulmonary metastases increases the survival of these patients whose selection criteria must be rigorous in order for this surgery to be beneficial.

KEYWORDS: Metastases, Lungs, Surgery, Colorectal cancer, Survival.

* Auteur Corredpondant. Tel.: +213770444337. fax: +21321236363
Adresse E-mail :seifboussensla@yahoo.fr

Date de soumission : 05/09/2020
Date de révision : 17/10/2020
Date d'acceptation : 06/11/2020

DOI: 10.5281/zenodo.418183

Introduction

La principale raison de décès par cancer est l'incapacité à prévenir et à éliminer la maladie métastatique. En effet, la présence de métastases signifie souvent la propagation incontrôlable de la tumeur et la mort consécutive. Cependant, il existe une étape pré-systémique où la dissémination est localisée à certains sites, dits « clés sites » [1].

Le poumon, avec son système de vaisseaux sanguins et lymphatiques très développé, est un organe cible central pour la métastatisation de tumeurs primitives épithéliales et non épithéliales. A l'autopsie, des néoplasies pulmonaires secondaires se rencontrent chez environ 50% des patients ayant une tumeur primitive connue [2].

Le traitement chirurgical des métastases pulmonaires est une pratique courante qui ne repose pourtant sur aucune évaluation et sur aucune étude randomisée [3]. Le seul critère d'évaluation étudié dans les séries chirurgicales est la survie, avec ou sans récurrence. D'autres éléments ne sont pas étudiés notamment la qualité de vie, la fonction respiratoire des patients opérés et les coûts. Le bénéfice en termes de survie est difficile à apprécier. Dans certains types de cancer comme les carcinomes mammaires, le bénéfice d'une exérèse d'une métastase pulmonaire est discuté [4]. Il est habituel de considérer que dans certains cancers, en particulier colorectaux, rénaux et les sarcomes, la métastasectomie pulmonaire apporte un bénéfice, de nombreuses séries ayant rapporté des taux de survie à 5 ans supérieurs à 50 % [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Dans notre étude, on s'est limité aux métastases pulmonaires des cancers colorectaux (CCR) pour

plusieurs raisons. D'abord, le carcinome colorectal vient en tête quant à son incidence, et c'est l'un des carcinomes les plus fréquents partout dans le monde. Après exérèse curative de la tumeur primitive colorectale, environ 20% des patients développeront des métastases pulmonaires [11]. Des métastases pulmonaires solitaires se voient chez environ 10% des patients [11]. Alors que le stade IV du carcinome colorectal non traité laisse une survie médiane de 8-24 mois [12], les patients peuvent atteindre une survie à 5 ans allant jusqu'à 65% après métastasectomie [12].

Donc la chirurgie des métastases pulmonaires (MP), surtout celles des cancers colorectaux reste un sujet à débattre. L'objectif principal de cette étude est de déterminer les critères de sélection des patients, qui peuvent tirer un réel bénéfice de la chirurgie des métastases pulmonaires des cancers colorectaux.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale, prospective, mono centrique, allant de Juin 2015 à Mai 2017, prenant en compte 40 patients atteints de métastases pulmonaires des cancers colorectaux, pris en charge dans le service de Chirurgie Thoracique du CHU Mustapha Pacha. Les patients présentant des métastases pulmonaires des cancers colorectaux ont été discutés entre pneumologues, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, anatomo-pathologistes, et chirurgiens thoraciques lors de la réunion hebdomadaire de concertation pluridisciplinaire (RCP). Chaque patient a bénéficié d'un bilan d'extension comprenant une Tomodensitométrie (TDM) thoracique, une tomodensitométrie ou Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale. Le bilan d'extension digestif (tomodensitométrie

abdomino-pelvienne et coloscopie) était réalisé au cours du suivi oncologique et chirurgical réguliers. Une fibroscopie bronchique réalisée chez tous les malades, retrouvant un aspect inflammatoire isolé, sans néoformation dans les limites de la visibilité. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) était dosé, soit dans le cadre de la surveillance du cancer colorectal, soit avant l'intervention chirurgicale sur les métastases pulmonaires. La confirmation histologique des MP était obtenue soit par biopsie transpariétale scanno-guidée soit par fibroscopie bronchique ; le cas échéant, un examen anatomopathologique extemporané. Tous les patients ont donné leur accord pour intégrer l'étude et ont signé un consentement.

Analyses statistiques

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête, puis saisies et analysées sur support informatique utilisant le logiciel Epi Info (version 7.1.5), avec la collaboration du service d'épidémiologie de notre établissement : analyse des variances, calcul de la survie selon la méthode Kaplan-Meier, analyse et comparaison des courbes de survie ainsi que le calcul des p-values par le test de Log-Rank.

Résultats

Cinquante interventions chirurgicales pulmonaires ont été réalisées chez 40 malades présentant des métastases pulmonaires des cancers colorectaux.

L'âge moyen était de 65 ans, avec des extrêmes allant de 28 à 74 ans. Il y'avait 17 hommes (57,5%) et 23 femmes (42,5%). Nous avons dénombré 58 métastases pulmonaires (bilatérales chez 7 patients, unilatérales chez 33 patients). Ces métastases étaient métachrones dans 87,5% des cas. Vingt sept Patients présentaient une seule métastase pulmonaire (67,5%). Dans 36 cas, le diamètre de la métastase était inférieur à 20mm. Dans 15 cas, il était compris entre 20 et 30 mm, et dans 7 cas, supérieur à 30mm.

Pour l'intervalle libre (IL) ou Free Diseases Interval (FDI) et en se basant sur plusieurs études et méta-analyses, nos patients ont été répartis comme suit : 5 patients présentaient des métastases synchrones, 7 patients avec un DFI < 12 mois, 20 patients avec un DFI [12-36] mois, 8 patients avec un DFI > 36 mois.

Trente sept patients n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire sur le scanner thoracique (92,5%).

Trois patients présentaient des adénopathies médiastinales (12,5%). Après curage ganglionnaire,

un seul est revenu métastatique et les deux autres inflammatoires.

Seuls six patients ont eu une preuve histologique de leurs métastases avant l'intervention, par biopsie transpariétale scanno-guidée. Les autres malades ont été opérés sans preuve histologique. Nous nous sommes basés sur le contexte clinique, avec réalisation d'un examen anatomo-pathologique extemporané chez eux.

Les marqueurs tumoraux étaient élevés chez 13 patients (32,5%), normaux chez 27 (67,5%).

Les métastases hépatiques ont été retrouvées chez 8 patients (20 %) dont trois étaient synchrones. Cinq patients (12,5%) ont bénéficié d'une chirurgie mini-invasive (VATS). La thoracotomie était réalisée chez 35 patients (87,5%).

Dans 27 cas, l'exploration chirurgicale était concordante avec les données fournies par la TDM thoracique. Chez 13 patients, l'exploration peropératoire n'était pas concordante : présence d'adénopathies médiastinales chez 6 malades, qui n'étaient pas visibles au scanner, dont on a fait le curage, 3 était métastatiques. Dans 4 cas, d'autres nodules pulmonaires ont été découverts. Dans 3 cas, le volume des nodules a augmenté.

La résection atypique (RA) (**Figure 1**) a été réalisée chez 27 patients (67,5%), la segmentectomie dans 4 cas (10%), la lobectomie chez 7 patients (17,5%), et deux patients ont subi une pneumonectomie (5%).

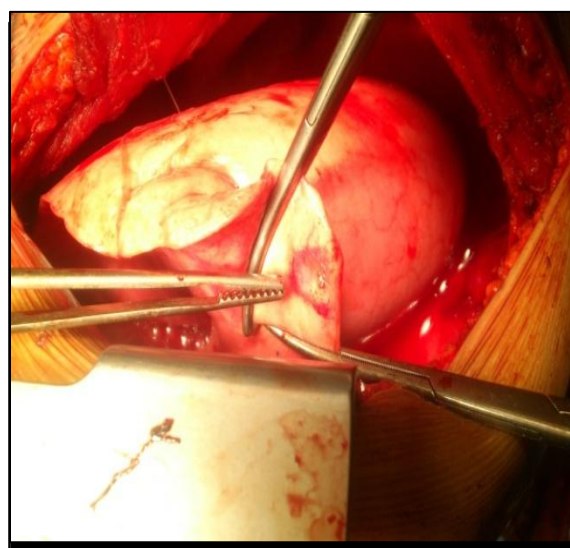


Figure 1 : Résection atypique d'une métastase pulmonaire mise entre deux pinces Bangoleat.

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 8 patients. Tous nos patients (100%) ont pu bénéficier d'une résection complète R0. L'ensemble de nos résultats est résumé dans le **tableau 1**.

La mortalité hospitalière dans notre population était nulle. La morbidité était de 7,5% (une fistule bronchique survenue après pneumonectomie, un défaut de ré-expansion du poumon, et un saignement qui a nécessité une reprise chirurgicale). Trente deux patients ont bénéficié d'une chimiothérapie péri-opératoire (80%).

Quatre de nos patients (10%) ont récidivé au cours de leur suivi : trois repris chirurgicalement, et un patient a présenté une dissémination métastatique pour laquelle il a été adressé en oncologie.

Au cours du suivi, nous avons déploré 3 décès : une dissémination métastatique, des troubles cardiaques 10 mois après une pneumonectomie de totalisation, et une récurrence de la tumeur primitive.

La courbe de survie a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. La survie à un an était de 97% et la survie à 3 ans était de 88 %. (Intervalle de confiance à 95 % : 82,15% -92,59%) (**Figure 2**).

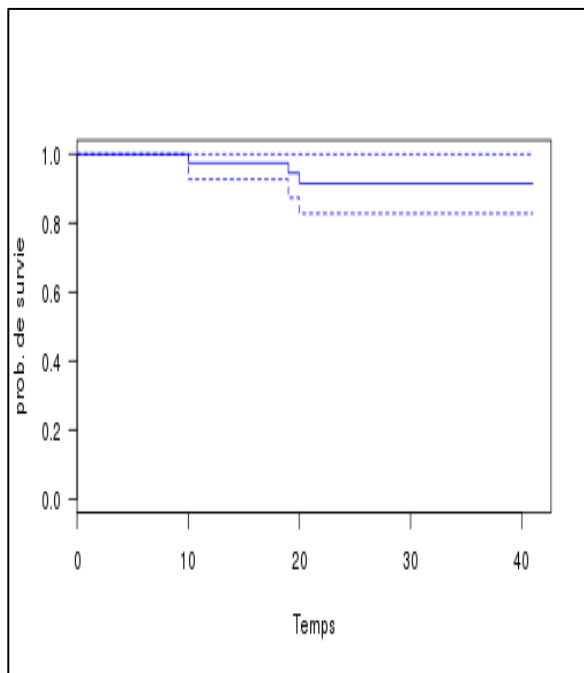


Figure 2 : La courbe de survie globale

Tableau 1 : Résumé des résultats de notre étude

Facteurs pronostiques		Valeurs	
		Effectif	%
Age (années)	Moyen	65	
	Extrêmes	28 74	
Sexe	Hommes	17	42,50
	Femmes	23	57,50
Disposition des MP	Unilatérale	33	82,50
	Bilatérales	07	17,50
Diamètre des MP	<20mm	36	62,08
	[20-30]mm	15	25,86
	>30mm	07	12,06
Siège des MP	Lobe supérieur droit	17	29,31
	Lobe moyen	05	08 ;63
	Lobe inférieur droit	13	22,41
	Lobe supérieur gauche	10	17,24
	Lobe inférieur gauche	13	22,41
Intervalle libre DFI	Synchrones	05	12,50
	< 12 mois	07	17,50
	[12-36] mois	20	50,00
	> 36 mois	08	20,00
Atteinte ganglionnaire	Présence	03	07,50
	Absence	37	92,50
Preuve histologique	BTP	06	15,00
	Examen extemporané	34	85,00
ACE	<5ng/ml	27	67,50
	≥5ng/ml	13	32,50
Métastases hépatique	Présence	08	20,00
	Absence	32	80,00
Voies d'abord	VATS	05	12,50
	Thoracotomie	35	87,50
Geste chirurgical	Wedge	27	67,50
	Segmentectomie	04	10,00
	Lobectomie	07	17,50
	Pneumonectomie	02	05,00
Curage ganglionnaire	Fait	08	20,00
	Non fait	32	80,00
Résection R0	Réalisée	40	100
	Non réalisée	00	00,00
Chimiothérapie per-opératoire	Faite	32	80,00
	Non faite	08	20,00

MP : Métastase pulmonaire, DFI: Disease Free Interval, BTP: Biopsie transpariétale, VATS: Video-assisted thoracic surgery

Discussion

Depuis les années 1960, de nombreuses séries concernant la prise en charge chirurgicale des métastases pulmonaires de cancer colorectal ont été publiées (**Tableau 2**). Ces études montrent l'intérêt grandissant de cette pratique chirurgicale pour des patients dits « très sélectionnés », répondant à l'ensemble des critères définis par *The National Comprehensive Cancer Network* : une maladie primitive contrôlée localement, une stabilité de la maladie métastatique avec ou sans chimiothérapie, une localisation uni-pulmonaire ou bi-pulmonaire

et/ou hépatique, une résection chirurgicale complète (R0) possible, et une fonction cardio-respiratoire compatible avec une exérèse pulmonaire. Cependant, les avis divergent concernant l'intérêt de cette chirurgie. En effet, de nombreuses séries mettent en évidence un gain en termes de survie et tendent vers une prise en charge plus agressive des patients présentant des métastases pulmonaires de CCR, alors que l'analyse des données de la littérature faite par «*The European Society of Thoracic Surgery ESTS Pulmonary Metastasis Working Group*» est plus nuancée [13].

Tableau 2 : Résumé des études portant sur plus de 100 patients sur la prise en charge des métastases pulmonaires des cancers colorectaux

Auteurs, Année	Nombre de patients	Suivi		Survie		
		Moyen (en mois)	Médiane (en mois)	Médiane (mois)	À 5 ans (%)	À 10 ans (%)
Zink, 2001 [21]	110	31		41	32,6	
Saito, 2002[22]	165	56,5			39,6	37,2
Pfannschmidt, 2003[23]	167	58,6		40,2	32,4	
Kanemitsu, 2004[24]	313			38,4	38,3	
Inoue, 2004[36]	128	85,9			45,3	
Yedibela, 2006[18]	153	59		39	37	
Welter, 2007[10]	169			47,2	39,1	20
Onaitis, 2009[37]	378				56	
Watanabe, 2009[26]	113	49			67,8	
Riquet, 2010[8]	127	46			44,9	27
Hwang, 2010[19]	125	46		37	48	
Borasio, 2011[27]	137	41,6		36,2	55,4	30,8
Chao, 2012[38]	143	50			50,7	
Hamaji, 2012[39]	518	28		52,5	47,1	27,7
Iida, 2013[20]	1030			69,5	53,5	38,4
Blackmon, 2012[40]	229		37,2	70,1	55,4	
Younes, 2013[41]	120	20,3		34,7	24,4	
Hirosawa, 2013[25]	266		74		56,5	
Renaud, 2014[32]	320		33			
Meimarakis, 2014[34]	127		35,2	35,2		
Böyükbas, 2014[42]	165		36	64	54	31
Cho, 2014[43]	626		45,5		55,6	
Zampino, 2014[44]	199		48	50,4	43	

L'âge est souvent associé au pronostic du cancer primaire et des métastases pulmonaires. On croit généralement que les jeunes patients atteints de CCR ont un taux de survie plus faible. Les jeunes patients sont plus susceptibles de présenter une maladie à un stade avancé et ont également des tumeurs de grade supérieur [14]. Environ 60 à 67% des jeunes patients atteints de CCR ont un stade avancé (III / IV) de la maladie, dont la plupart sont peu différenciés, indiquant un très mauvais pronostic [15,16].

Dans notre étude, l'âge moyen était de 65 ans et l'analyse univariée de la survie par rapport à l'âge montre que la population des moins de 65 ans avait une meilleure survie dans les 24 premiers mois, alors qu'à partir de la deuxième année, la survie était meilleure chez les sujets de plus de 65 ans ($p < 0,05$). La différence de nos résultats au cours des deux premières années, peut s'expliquer par le fait que les sujets de plus de 65 ans pourraient avoir des comorbidités liées à leur âge, et qui seraient responsables en partie du taux de décès après chirurgie.

Le nombre de métastases pulmonaires est l'un des facteurs pronostiques les plus communs dans l'étude de *l'International Registry of Lung Metastases* (IRLM). Dans leur étude, 2169 patients avec métastase unique avaient un taux de survie à 5 ans de 43%, contre 26% pour les 342 patients avec multiples métastases [17]. Yedibela et al. [18] ont rapporté que les patients ayant des métastases solitaires ont montré un taux de survie à 5 ans supérieur à ceux qui ont de multiples métastases (44,4 vs 24,4%). Conformément à ces résultats rapportés, le nombre de métastases pulmonaires s'est avéré être un facteur prédictif indépendant de survie globale. Dans notre étude, les résultats du calcul de ce paramètre vont dans ce sens.

Pour les marqueurs tumoraux, un taux d'ACE < 5 ou 10 ng/mL avant la chirurgie pulmonaire des métastases pulmonaires de CCR a été décrit comme un facteur prédictif de survie prolongée par de nombreuses études [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Dans notre série, l'étude de la courbe de survie en fonction du taux des ACE, confirme sa valeur prédictive, en montrant une survie supérieure des patients présentant un taux normal ($P= 0,04$).

L'intervalle libre est le temps entre la prise en charge du cancer colorectal et la détection de métastases pulmonaires. L'étude de la courbe de survie par

rapport à l'intervalle libre fait sortir un seuil de douze mois au-delà duquel, la survie des patients augmente. Plusieurs études montrent que la survenue précoce des métastases pulmonaires après le traitement du CCR est un facteur indépendant de mauvais pronostic. Le délai minimal de survenue des métastases était variable, allant de 12 à 36 mois [10, 18, 25, 27].

Concernant l'atteinte hépatique, l'étude de la survie des deux populations (avec ou sans métastases hépatiques) montre une similitude dans la survie dans les 27 premiers mois, puis une meilleure survie pour les patients qui ne présentaient pas de métastases hépatiques associées. Le calcul de ce paramètre n'était pas significatif ($p=0,193$). Aucun essai contrôlé randomisé n'a encore fourni de preuves sur les indications appropriées pour la chirurgie des métastases hépatiques associées aux métastases pulmonaires du cancer colorectal. Les taux de survie à 5 ans des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique traités avec la meilleure gamme de soins de soutien est de 0,4 à 4,0% [24]. Ce faible taux de survie constitue une raison suffisante pour penser à un traitement chirurgical agressif des métastases hépatiques et pulmonaires.

La thoracotomie réalisée dans 87,5% des cas a permis une palpation de l'ensemble du parenchyme pulmonaire et ainsi ne pas méconnaître une lésion de petite taille non repérée par l'imagerie préopératoire, et aussi de découvrir des adénopathies non vues à la TDM. Cette attitude est largement retrouvée dans la pratique des chirurgiens ayant répondu à l'étude de l'ESTS [13]. La vidéo-thoracoscopie est réalisée si la probabilité de trouver des lésions pulmonaires non visibles sur la tomodensitométrie préopératoire est faible : une seule métastase périphérique apparue après un intervalle libre long.

Nos gestes chirurgicaux d'exérèse sont concordants avec ceux de la littérature [28, 29, 30]. Le principe reste toujours une épargne parenchymateuse tout en étant carcinologique, et on pense que la pneumonectomie est à éviter autant que possible vu les complications propres au geste.

Quel que soit le type de chirurgie réalisé, seul le caractère incomplet de l'exérèse est pour tous les auteurs, un facteur de mauvais pronostic rendant inutile toute chirurgie d'exérèse qui ne pourrait pas

être complète. Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'une résection complète « R0 ». Dans la série de D. Pop [31], la survie en cas de résection complète (35 patients) était de 94,8% à un an, 52,5% à trois ans et 31,8% à cinq ans. En cas de résection incomplète (7 patients), ce taux passe à 71,4 % à un an, 14,3 % à trois ans, aucun de ces malades n'était en vie à cinq ans ($p=0,0066$).

Dans notre étude, un curage ganglionnaire n'était réalisé que chez 8 patients. L'étude de la courbe de survie pour le curage ganglionnaire montre que les patients opérés avaient une meilleure survie à 3 ans ($p<0,05$). A l'heure actuelle, il n'y a aucun consensus sur l'intérêt de cette pratique [13, 32].

Une seule patiente dans notre série a présenté au cours de son suivi une métastase cérébrale, opérée par les neurochirurgiens avec radiothérapie est déclarée guérie. L'indication chirurgicale était prise à la RCP. Trois de nos patients sur quatre qui ont présenté une récurrence, ont été réopérés, du fait qu'ils présentaient toujours les critères nécessaires pour la chirurgie. Un seul malade a été orienté en oncologie du fait d'une dissémination généralisée. Récemment, il est apparu que la chirurgie des métastases pulmonaires pouvait se justifier même en cas de sites extra-thoraciques et/ou de récurrences locorégionales à condition qu'ils puissent être contrôlés [33].

D'après notre étude, la chirurgie des métastases pulmonaires est une chirurgie sûre, pour laquelle les patients présentent peu de complications postopératoires. En effet, on ne retrouve que 7,5% de patients ayant présenté une complication respiratoire postopératoire (une fistule bronchique survenue après pneumonectomie, un défaut de ré-expansion du poumon, un saignement qui a nécessité une reprise chirurgicale). Cela s'explique par le fait que la grande majorité des résections sont infra-lobaires, les complications postopératoires survenant significativement plus souvent chez les patients opérés par lobectomies, ou pneumonectomie. De plus, les patients pris en charge pour des métastases pulmonaires de CCR ne présentent pas beaucoup de tares associées. La mortalité hospitalière dans notre série était nulle, ce qui correspond à l'ensemble des données de la littérature, qui mentionne que le taux de mortalité hospitalière dans la chirurgie des métastases pulmonaires des cancers colorectaux est

inférieur à 1%. Meimarakis et son équipe [34] rapportent dans leur travail un taux de mortalité à 30 jours très faible, largement inférieure aux 3,8% de mortalité à 30 jours de la chirurgie du cancer du poumon [35]. Bernard et al. [35] ont montré que les facteurs influençant la mortalité postopératoire de la chirurgie du cancer du poumon sont similaires à ceux de la chirurgie des métastases des CCR, c'est-à-dire l'étendue de la résection parenchymateuse, le score ASA et l'âge [35].

La survie à un an, dans notre série, était de 97% et la survie à 3 ans était de 88 %. Dans l'étude française, utilisant les bases de données de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV), Epithor®, sur 2020 malades, la survie à un an était à 96 %, à 3 ans était à 90%, et à 5 ans était à 72,8%. De nombreuses séries, rapportent des survies prolongées chez des patients très sélectionnés, allant de 45 à 65% à 5 ans dans les séries les plus récentes. Dans notre série, le recul de suivi était de 3 ans, et on compte prolonger notre surveillance.

A la fin de notre étude, notre travail a fait ressortir les critères de sélection suivants:

- Métastase unique.
- Un taux de marqueurs tumoraux ACE normal.
- Un intervalle libre long.
- Des métastases pulmonaires isolées et métachrones.
- La certitude de pouvoir réaliser une résection « R0 ».

De nombreuses équipes se sont penchées sur les critères de sélection des patients porteurs de métastases pulmonaires des cancers colorectaux, afin que cette chirurgie soit la plus bénéfique possible (tableau 3).

Limites de l'étude

L'échantillon reste limité, et la période de surveillance (survie) restreinte. L'étude n'est pas randomisée. Il faudra réaliser des études sur de larges populations, multicentriques, comparant la chirurgie à l'abstention, chez des malades porteurs de métastases pulmonaires de cancer colorectal, afin de pouvoir répondre à cette problématique.

Tableau 3: Principaux facteurs pronostiques de survie à long terme retrouvés en analyse multivariée dans les études portant sur plus de 100 patients.

Auteur, année	FDI	Stade Du CCR	Lésions extra-thoraciques	Taille des MP	Nombre de MP	Disposition des MP	Taux ACE ^b	Atteinte ganglionnaire ^c
Zink, 2001 [21]	< 12				Unique			
Saito, 2002[22]					NS	NS	< 10	Négative
Pfannschmidt, 2003[23]					Unique		< 5	Négative
Kanemitsu, 2004[24]			Absente		Unique	NS	Normal	Négative
Inoue, 2004[36]		Duke A			NS	Unilatérale	NS	NS
Yedibela, 2006[18]	> 36				Unique			NS
Welter, 2007[10]	> 36			NS	Unique			Négative
Watanabe, 2009[26]							< 5	Négative
Hwang, 2010[19]			Absente				< 5	Négative
Borasio, 2011[27]	< 24				Unique			
Hamaji, 2012 [39]				≤ 2 cm				Négative
Iida, 2013[20]					Unique		Normal	Négative
Blackmon, 2012[40]				NS	Unique			
Younes, 2013[41]						Unilatérale		
Hirosawa, 2013[25]	< 24	I, II, III			< 3	Unilatérale	< 5	Négative
Renaud, 2014[32]			Absente		NS			Négative
Meimarakis, 2014[34]		I et II			NS			Négative
Bölükbas, 2014[42]			Absente		Unique			NS
Cho, 2014[43]					NS			Négative
Zampino, 2014[44]					Unique			Négative

NS: non significatif en analyse multivariée (significatif en analyse univariée). a) Durée en mois entre la date de la chirurgie colorectale et l'apparition des métastases pulmonaires. b) Antigène carcino-embryonnaire avant résection pulmonaire (en ng/mL). c) Hilaire et/ou médiastinal

Conclusion

Des métastases pulmonaires surviennent chez 5% des patients souffrant de cancer colorectal. Avec les nouvelles chimiothérapies, la médiane de survie des patients présentant un cancer colorectal de stade IV est de l'ordre de 2 ans. Cependant les séries chirurgicales rapportent des survies à 5 ans atteignant les 65%.

Le patient « idéal » pour une résection de métastases pulmonaires de cancer colorectal aurait les facteurs pronostiques de survie prolongée suivants : une tumeur primitive du rectum de type adénocarcinome de stade T1 à T3, des métastases pulmonaires métachrones du cancer colorectal avec un DFI d'au moins 24 mois et un taux d'ACE < 5 ng/mL, un nombre limité de métastases pulmonaires (< 3) de taille ≤ 2 cm et de topographie unilatérale, l'absence d'atteinte ganglionnaire hilare ou médiastinale, des métastases pulmonaires isolées sans métastases hépatiques ou des métastases hépatiques apparues de façon métachrone au cancer colorectal et déjà traitées avant la chirurgie des métastases pulmonaires.

Des études prospectives randomisées comme l'essai «PulMiCC » de Treasure, pourront peut-être répondre à la problématique des métastases pulmonaires des cancers colorectaux en comparant la résection à la non résection des métastases.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe

Références

1. Francis C., Nichols M.D. (2014). Pulmonary Metastasectomy: Role of Pulmonary Metastasectomy and Type of Surgery. *Current Treatment Options in Oncology*, 15,465-475
2. Davidson R.S., Nwogu C.E., Brentjens M.J., Anderson T.M. (2001). La prise en charge chirurgicale des métastases pulmonaires : les concepts actuels. *SurgOncol*, 10, 35-42
3. Treasure T. (2007). Pulmonary metastasectomy: a common practice based on weak evidence. *Ann R Coll Surg Engl*, 89(8), 744-748.
4. Planchard D., Soria J., Michiels S., Grunenwald D., Validire P., Caliandro R. and al. (2004). Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer*, 100, 28-35.
5. Iizasa, T., Suzuki, M., Yoshida, S., Motohashi, S., Yasufuku, K., Iyoda, A. et al. (2006). Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*, 82(1), 254-260.
6. Landreneau, R., Giacomo, Td., Mack, M., Hazelrigg, S., Ferson, P. & al. (2000). Therapeutic Video-Assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*; 18(6),671-677.
7. Pfannschmidt, J., Dienemann, H., Hoffmann, H. (2007). Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg*; 84(1),324-338.
8. Riquet, M., Foucault, C., Cazes, A. et al. (2010). Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*, 89, 375-380.
9. Rotolo, N., De Monte, L., Imperatori, A., Dominioni, L. (2007). Pulmonary resections of single metastases from colorectal cancer. *SurgOncol*; 16, 114-144.
10. Welter, S., Jacobs, J., Krbek, T. et al. (2007). Prognostic impact of lymphnode involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Euro Journal Cardio Thorac Surg*; 31, 167-172.
11. Negri, F., Musolino, A., Cunningham, D., Pastorino, U., Ladas, G. (2004). A Retrospective Study of Resection of Pulmonary Metastases in Patients with Advanced Colorectal Cancer: The Development of a Preoperative Chemotherapy Strategy. *Clin Colorectal Cancer*,4(2), 101-106.
12. Mitry, E., Guiu, B., Coscinea, S., Jooste, V., Faivre, J., Bouvier, A-M. (2010). Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut.*; 59, 1383-1388.
13. Internullo, E., Cassivi, S.D., Van Raemdonck, D., Friedel, G. (2008). Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*, 3(11),1257-1266.
14. O'Connell, J.B., Maggard, M.A., Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. (2004). Are survival rates different for young and older patients with rectal cancer? *Dis Colon Rectum*, 47(12) 2064-2069.
15. Bedikian, A.Y., Kantarjian, H., Nelson, R.S., Stroehlein, J.R., Bodey, G.P. (1981). Colorectal cancer in young adults. *South Med J*, 74-92.
16. Minardi, A.J. Jr, Sittig, K.M., Zibari, G.B., McDonald, J.C. (1998). Colorectal cancer in the young patient. *Am Surg*, 64(9), 849-853.

17. Pastorino, U., Buyse, M., Friedel, G., Ginsberg, R.J., Girard, P., Goldstraw, P. et al. (1997). Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J ThoracCardiovascSurg*, 113,37-49.
18. Yedibela, S., Klein, P., Feuchter, K. (2006). Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann SurgOncol*, 13(11), 1538-1544.
19. Hwang, M.R., Park, J.W., Kim, D.YL. (2010). Early intrapulmonary recurrence afterpulmonary metastasectomy related to colorectal cancer. *Ann ThoracSurg*, 90(2),398-404.
20. Iida, T., Nomori, H., Shiba, M. (2013). Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg*; 257(6),1059-1064.
21. Zink, S., Kayser, G. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothoracic Surg*, 19(6), 908-913.
22. Saito, Y., Omiya, H., Kohno, K. (2002). Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J ThCardiovascSurg*, 124(5),1007-1013.
23. Pfannschmidt, J., Muley, T. (2003). Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J ThoracCardiovascSurg*, 126(3), 732-739.
24. Kanemitsu, Y., Kato, T., Hirai, T. (2004). Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 91(1),112-120.
25. Hirosawa, T., Itabashi, M., Ohnuki, T. (2013). Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today*; 43(5), 494-499.
26. Watanabe, K., Nagai, K., Kobayashi, A. (2009). Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 96(9), 1058-1065.
27. Borasio, P., Gisabella, M., Billé, A. (2011). Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients. *Int J Colorectal Dis*, 26(2), 183-190.
28. Kondo, H., Okumura, T., Ohde, Y. (2005). Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J ClinOncol* 2005, 10(2), 81-85.
29. Rusch, V.W. (1995). Pulmonary metastasectomy: Current indications. *Chest*, 107(6), 322-331.
30. Yano, T., Shoji, F., Maehara, Y. (2009). Current status of pulmonary metastasectomy from primary epithelial tumors. *Surg Today*, 39, 91-97
31. Pop, D. (2004). Le traitement chirurgical des métastases pulmonaires des cancers colorectaux. Les indications ont-elles évoluées ? *Annales de chirurgie*,129, 589-595
32. Renaud, S., Alifano, M., Falcoz, P.E. (2014). Does nodal status influence survival? Results of a 19-year systematic lymphadenectomy experience during lung metastasectomy of colorectal cancer. *Interact CardiovascThorac Surg*,18(4), 482-487.
33. McAfee, M.K., Allen, M.S., Trastek, V.F., Ilstrup, D.M., Deschamps, C., Pairolero, P.C. (1992). Colorectal lung metastases: results of surgical excision, *Ann ThoracSurg*, 53(5),780-785.
34. Meimarakis, G., Spelsberg, F., Angele, M. (2014). Resection of Pulmonary Metastases from Colon and Rectal Cancer: Factors to Predict Survival Differ Regarding to the Origin of the Primary Tumor. *Ann SurgOncol*,21(8), 2563-72
35. Bernard, A., Rivera, C., Pages, P.B., Falcoz, P.E., Vicaut, E., Dahan, M. (2011). Risk model of in-hospital mortality after pulmonary resection for cancer: a national database of the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. *J ThoracCardiovascSurg*, 141(2), 449-458.
36. Inoue, M., Ohta, M., Iuchi, K. (2004). Benefits of surgery for patients withpulmonarymetastasesfrom colorectal carcinoma. *Ann ThoracSurg*, 78(1), 238-244.
37. Onaitis, M.W., Petersen, R.P., Haney, J.C. (2009). Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann ThoracSurg*, 87(6), 1684-1688.
38. Chao, Y.K., Chang, H.C., Wu, Y.C. (2012). Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy a case-matched study. *Thorac Cardiovasc Surg*, 60(6), 398-404.
39. Hamaji, M., Cassivi, S.D., Shen, K.R. (2012). Is lymphnode dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma ? *Ann ThoracSurg*, 94(6), 1796-1800.
40. Blackmon, S.H., Stephens, E.H., Correa, A.M. (2012). Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann ThoracSurg*, 94(6), 1802-1809.

41. Younes, R.N., Abrao, F., Gross, J. (2013). Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer long-term survival and prognostic factors. *Int J Surg*, 11(3), 244-248.
42. Bölükbas, S., Sponholz, S. (2014). Risk factors depends on the location of the primary colorectal cancer for lymphnode metastases and prognostic factors of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*, 97(6), 1926-1932.
43. Cho, J.H., Hamaji, M., Allen, M.S. (2014). The prognosis of pulmonary métastasectomie cancer. *Ann Thorac Surg*, 98(4), 1231-1237.
44. Zampino, M.G., Maisonneuve, P., Ravenda, P.S. (2014). Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg*, 98(4), 1238-124



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Article Original

Facteurs de Risque Environnementaux du Cancer du Cavum dans l'Ouest algérien

Environmental Risk Factors of Nasopharyngeal Cancer in Western Algeria

BOUMANSOUR Nawel Fatima Zohra¹, **KEHILI** Hakima², **MIDOUN** Nori¹

¹SEMEP EHUO, Faculte de Medecine Universite Oran1

²Service d'Oncologie Medicale Ehuo, Faculte de Medecine Universite Oran1

RESUME

Introduction: Le cancer du cavum est un cancer des voies aérodigestives supérieures dont l'étiologie est multifactorielle. L'objectif de notre de travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs de risque environnementaux du cancer du cavum dans une population de l'Ouest algérien. **Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive à recueil prospectif s'étalant sur une période de deux ans. L'étude a inclus les cas incidents de carcinome du cavum résidant dans l'Ouest algérien. Les données ont été collectées à partir d'un questionnaire (fiche d'enquête) uniformisé pré établi, par un interrogatoire direct des patients. La saisie et l'analyse statistique des données ont été effectuées à l'aide du logiciel Epidata. **Résultats:** 120 patients ont participé à l'étude et ce, sur une période de deux ans. Parmi l'ensemble des patients étudiés, 40,8% résident dans la wilaya d'Oran. L'âge moyen des patients est de $45,2 \pm 2,5$ ans avec une prédominance masculine. Une grande partie des patients habite dans une zone urbaine (70,8%). Ceux qui pratiquent une activité d'élevage représentent 32% des cas. L'exposition à des substances chimiques est notée chez 22,5% des patients. Les deux tiers des patients (60,0%) sont exposés à des substances toxiques principalement à type de poussières de ciment ou de marbre (34,7%). La notion de personnes vivant à proximité des animaux domestiques (chiens, chats et oiseaux) est retrouvée chez 35,8% des cas. **Conclusion :** l'exposition à des substances toxiques reste le facteur environnemental prédominant chez les patients atteints du cancer du cavum.

MOTS CLES : Cancer du cavum, Epidémiologie, facteurs de risque environnementaux.

ABSTRACT

Introduction: Nasopharyngeal cancer is a cancer of the upper aerodigestive tract whose etiology is multifactorial. This study aims to describe the epidemiological characteristics and environmental risk factors of nasopharyngeal cancer in a population of western Algeria. **Patients and Methods:** This is a descriptive study with prospective collection spanning a period of two years. The study included incident cases of cavum carcinoma, residing in western Algeria. The data were collected from a standardized pre-established questionnaire (survey sheet), by direct questioning of patients. Data entry and statistical analysis were performed using Epidata software. **Results:** 120 patients participated in the study over a two-year period. Of all the patients studied, 40.8% reside in the wilaya of Oran. The mean age of the patients is 45.2 ± 2.5 years with a predominance of men. A large part of the patients live in an urban area (70.8%). Those who practice a breeding activity represent 32% of cases. Exposure to chemicals is

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



noted in 22.5% of patients. Two-thirds of patients (60.0%) are exposed to toxic substances mainly such as cement or marble dust (34.7%). The notion of people living near domestic animals (dogs, cats and birds) is found in 35.8% of cases. **Conclusion:** exposure to toxic substances remains the predominant environmental factor in patients with nasopharyngeal cancer

KEY WORDS : Nasopharyngeal cancer, Epidemiology, environmental risk factors.

* Boumansour Naouel FZ. TEL : 0554347335
Adresse E-mail: boumansournawl@hotmail.fr

Date de soumission: 19/09/2020
Date de révision: 30/10/2020
Date d'acceptation : 12/11/2020

DOI : 10.5281/zenodo.4294654

Introduction

Le cancer du Nasopharynx (CNP) ou Cavum est un cancer des voies aérodigestives supérieures. Son incidence mondiale est de 1,5 cas pour 100.000 habitants avec environ 129.000 nouveaux cas estimés en 2018 [1,2]. Il se caractérise par sa distribution géographique mondiale très hétérogène permettant de distinguer selon son incidence, deux zones d'endémicité variable avec une incidence élevée en Asie du Sud-Est et dans les pays du Maghreb, avec un taux supérieur à 1,5/100.000 habitants, alors qu'il est peu fréquent en Europe et dans le reste du monde (incidence inférieure à 1/100.000) [3].

Il s'agit d'un cancer qui touche les sujets jeunes à partir de 20 ans et sa fréquence croit pour atteindre son pic autour de 50 ans. Il existe une prédominance masculine avec un *sex ratio* de 2 à 3 hommes pour une femme [4]. Son étiologie est multifactorielle, incluant une interaction entre les facteurs environnementaux, génétiques et viraux (lien constant avec le virus Epstein Barr) [5]. Parmi les facteurs environnementaux incriminés dans la survenue du CNP, on compte le faible niveau socio-économique, les habitations surpeuplées et mal ventilées, ainsi que les mauvaises conditions d'hygiène [6].

L'intoxication alcool-tabagique, la consommation de drogues, l'exposition professionnelle à des substances chimiques et toxiques (poussières de bois, de ciment et engrais d'agriculture), et certaines plantes médicinales, sont également suspectés [6]. Par conséquent, une meilleure connaissance des facteurs de risque alimentaire spécifiques à notre région permettrait de réduire l'incidence de ce cancer. L'objectif de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs de risque environnementaux du cancer du cavum dans notre population ouest algérienne.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive à recueil prospectif s'étalant sur une période de deux ans (2016-2018). Le recrutement a été effectué au niveau de deux structures hospitalières, à savoir l'Etablissement Hospitalier et Universitaire d'Oran (EHUO) et le Centre Anti Cancer d'Oran (CAC). Les patients ont été recrutés par des enquêteurs après obtention de leur consentement éclairé. Ont été inclus dans l'étude tous les cas incidents de carcinome du cavum avec une preuve histologique, résidant dans l'Ouest algérien, tout sexe confondu, et âgés de plus de 16 ans.

Les données ont été collectées d'une façon prospective à partir d'un questionnaire (fiche d'enquête) uniformisé et pré établi, par un interrogatoire direct des patients. Les informations recueillies ont ensuite été codées soit selon un mode binaire (Oui/Non, présence ou absence) soit selon une progression géométrique pour les réponses multiples. La saisie des données a été effectuée sur le logiciel EPI Data 3.1 avec au préalable un contrôle à la saisie avec le module Check du programme. L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du même logiciel. L'analyse descriptive des variables a été effectuée par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la médiane (me), la variance (σ^2), l'écart type (σ) ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC95%) autour de la moyenne, de la médiane (me) et pour le risque $\alpha=0,05$.

Résultats

Cent vingt patients ont participé à l'étude et ce, sur une période de deux ans. Parmi les patients étudiés, 40,8% résident dans la wilaya d'Oran, 14,2% dans la wilaya de Mostaganem, 10,8% à Mascara, 7,5% à Tيارت, 5,8% à Tlemcen, 4,2% à Ain Témouchent, 4,2% à El Bayadh, 3,3% à Relizane, 3,3% à Saïda,

1,7% à Chlef, 1,7% à Sidi Bel Abbès, et 2,5% dans d'autres wilayas.

L'âge moyen des patients est de $45,2 \pm 2,5$ ans avec un *sex ratio* égal à 2,24 donc une prédominance masculine (Tableau 1).

Tableau 1 : Description des cas selon la moyenne d'âge et le sexe (EHUO et CAC, 2016 -2018)

Sexe	Nbre	%	Age moyen en années
Masculin	83	69,0	47,2 ± 2,9
Féminin	37	31,0	40,7 ± 4,6
Total	120	100,0	45,2 ± 2,5

Une grande partie des patients habite dans une zone urbaine (70,8%) (Figure 1).

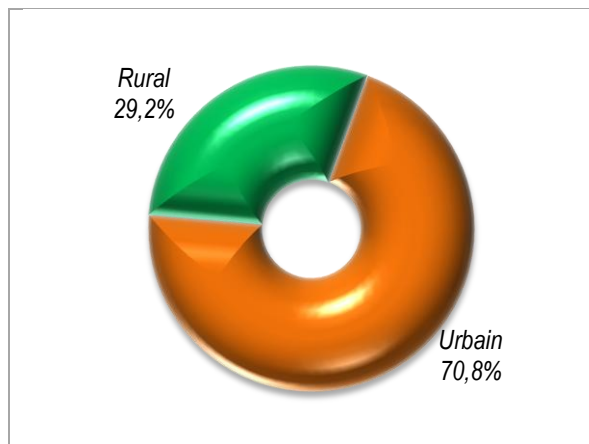


Figure 1 : Répartition des cas selon le milieu d'habitat (EHUO et CAC, Janvier 2016 - Janvier 2018)

La grande Majorité des patients vit dans des habitats précaires à type de Haouch (72,5%), et la moitié de ces habitations (51,3%) ont des toits fabriqués par des matériaux inappropriés à type de *karmoud*, *zenk* et tôle. Certains patients vivent dans des appartements (10,8%), et d'autres dans des maisons (16,7%) (Figure 2). Certaines de ces habitations sont mal aérées et mal ensoleillées (10,8%).

Les patients vivant dans un milieu agricole représentent 30,0% des cas. Ceux qui pratiquent une activité d'élevage représentent 32% des cas. Il s'agit principalement d'élevage de bovins (86,4%) et/ou de volailles (73,6%) (Tableau 2).

L'exposition à des substances chimiques est notée chez 22,5% des patients. L'exposition à des engrais est retrouvée chez 70,3% des patients et à des pesticides et/ou insecticides dans 81,4% des cas (Tableau 2).

Les deux tiers des patients (60%) sont exposés à des substances toxiques principalement à type de poussières de ciment ou de marbre (34,7%), de fumées d'usines (20,8%), de textiles (16,6%), de fumées de moteurs d'engins ou de véhicules (15,2%). Un manipulateur radio est exposé dans l'exercice de sa profession à des radiations. La notion de personnes vivant à proximité des animaux domestiques (chiens, chats et oiseaux) est retrouvée chez 35,8% des cas.

En considérant que l'eau de robinet et l'eau minérale sont des eaux contrôlées et potables, la consommation d'eau non potable et non contrôlée (eau de source, de citerne et de puits) est notée dans 54,2% des cas.

Tableau 2 : Description de la population d'étude selon les facteurs environnementaux (EHUO et CAC, 2016 – 2018)

Facteurs	Nbre	%
Vie en milieu agricole	36	30,0
Pratique d'élevage	38	31,6
Bovin	33	86,4
Volaille	28	73,6
Substances chimiques	27	22,5
Engrais	19	70,3
Insecticides/pesticides	22	81,4
Produits de laboratoires	0	00,0
Substances toxiques	72	60,0
Poussières de ciment, marbre	25	34,7
Fumées d'usines	15	20,8
Textiles, cuir, laine	12	16,6
Fumées d'engins, de taxi	11	15,2
Poussières de soudure	9	12,5
Poussière de craie	5	6,9
Peinture	5	6,9
Poussières de bois	3	4,2
Radiations ionisantes répétées	1	1,4
Fumées domestiques	24	20,0
Proximité d'une décharge	11	9,2
Animaux domestiques	43	35,8
Chien	17	39,5
Chats	18	41,8
Oiseaux et pigeons	12	27,9
Eau non contrôlée, non potable	65	54,1
Eclairage aux bougies	10	8,5

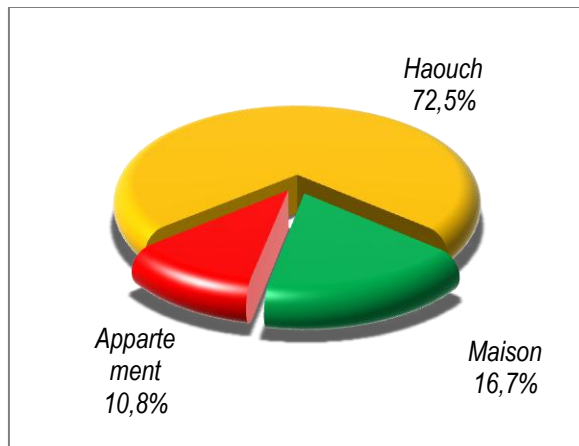


Figure 2 : Répartition des cas selon le type d'habitat (EHUO et CAC, 2016 -2018)

Discussion

Les résultats de notre étude nous ont permis de décrire les caractéristiques des patients atteints du cancer du cavum.

Nous avons constaté une nette prédominance masculine avec un sex ratio de 2,2. Ceci rejoint les données de la littérature dans le monde et les pays du Maghreb où le sex ratio varie entre 2 et 3 [6,7].

L'âge moyen des patients est de $45,2 \pm 2,5$ ans. C'est une population relativement jeune. Ceci rejoint les résultats obtenus dans les autres pays nord-africain [7, 8, 9].

La présente étude a permis de décrire un certain nombre de facteurs de risques environnementaux incriminés dans la survenue de ce cancer. Il s'agit de l'exposition à des poussières et à des produits chimiques ou toxiques, mais aussi le milieu d'habitat, les fumées domestiques, la consommation d'eau non potable et la proximité d'animaux domestiques.

L'étude retrouve l'exposition à des substances chimiques telles que les pesticides et les engrais utilisés dans le milieu agricole ainsi que la pratique d'élevage des animaux tels que les bovins et les volailles. En effet le formaldéhyde, produit utilisé dans les activités vétérinaires et agricoles, est classé substance cancérigène avérée chez l'Homme pour le cancer du nasopharynx [11]. Ceci est confirmé par certains auteurs [12, 13].

L'effet des substances toxiques dans notre étude s'explique par l'exposition des patients aux fumées d'usines telles que le monoxyde de carbone, le plomb, le dioxyde d'azote, ainsi qu'à des poussières de bois [14, 15, 16, 17], de ciment et de soudure qui peuvent se déposer dans le cavum après inhalation [18]. De même, l'exposition à des chaleurs

industrielles augmente le risque de survenue de ce cancer [16].

La consommation d'eau non potable, non contrôlée, fait courir un risque de développer la maladie. Une étude écologique menée en Chine a constaté deux à trois fois plus de traces de nickel dans l'eau de boisson des patients vivant dans les régions à risque élevé de CNP comparativement à ceux qui résident dans les zones à faible risque [19].

L'éclairage aux bougies est lié au risque de cancer du cavum [6]. En effet, les fumées dégagées par les bougies contiennent des composés à risque carcinogène.

Conclusion

L'étiologie du cancer du nasopharynx est multifactorielle, incluant une interaction entre un ensemble de facteurs environnementaux.

Notre étude a permis de décrire le profil des patients ayant un cancer du cavum et de fournir des informations sur certains facteurs de risque environnementaux spécifiques à notre population de l'Ouest algérien.

Réaliser des études analytiques et des méta-analyses serait utile afin de mieux connaître et comprendre les différents facteurs étiologiques du cancer du cavum.

Ceci permettra de développer des mesures de prévention primaire afin de lutter contre ce type de cancer.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Références

1. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M. et al. (2018). Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
2. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.

3. Chen, Y.P., Chan, A.T., Lee, Q.T., Blanchard, P., Sun, Y., Ma, J. (2019). Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, 394(10192), 64-80.
4. Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., et al.(2016). Cancer statistics in China, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 66(2):115-32.
5. Boussen, H., Bouaouina, N., Gamoudi, A.(2007). Cancers du nasopharynx. EMC Oto-rhinolaryngologie. .
6. Ammor, S., Baali, A., Cherkaoui, M., Hubert, A.(2005).Facteurs alimentaires et environnementaux de risque du cancer du rhinopharynx au Maroc et leur répartition géographique. *Bulletins et mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*. (17 (1-2)):73-88.
7. Bendjemana, K., Satta, D., Adjabi, K., Miali, A., Aiddoudi, S., Kadri, A.(2011) Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma and impact of food factors in north east of Algeria. *African Journal of Cancer*. 3(1):59-62.
8. Raissouni, S., Rais, G., Lkhoyaali, S., Aitelhaj, M., Mouzount, H., Mokrim, M., et al. (2013). Clinical prognostic factors in locally advanced nasopharyngeal carcinoma in Moroccan population. *Gulf J Oncolog*. 1(14):35-44.
9. Mnejja, W., Toumi, N., Fourati, N., Bouzguenda, R., Ghorbel, A., Frikha, M., et al.(2018). La chimiothérapie néoadjuvante associée à la chimioradiothérapie concomitante dans le traitement du cancer du nasopharynx: expérience du Sud-Tunisien. *Bulletin du cancer*.105(5):450-7.
10. Arfaoui, A., Soulaymani, A., Quayou, A., Habib, F.,Choulli, M. K. (2007). Le cancer du cavum au Maroc. Etude épidémiologique sur l'échantillon: Centre d'oncologie Al Azhar de Rabat. *Antropo*, 14, 75-82.
11. Coglianò, V. J., Grosse, Y., Baan, R. A., Straif, K., Secretan, M. B., Ghissassi, F. E., & Working Group for Volume 88. (2005). Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environmental health perspectives*, 113(9), 1205-1208.
12. Blair, A., Saracci, R., Stewart, P. A., Hayes, R. B., & Shy, C. (1990). Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 381-393.
13. Partanen, T. (1993). Formaldehyde exposure and respiratory cancer—a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 8-15.
14. Sriamporn, S., Vatanasapt, V., Pisani, P., Yongchaiyudha, S., &Rungpitarangsri, V. (1992). Environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in northeastern Thailand. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 1(5), 345-348.
15. Hildesheim, A., Dosemeci, M., Chan, C. C., Chen, C. J., Cheng, Y. J., Hsu, M. M. et al. (2001). Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 10(11), 1145-1153.
16. Armstrong, R. W., Imrey, P. B., Lye, M. S., Armstrong, M. J., Yu, M. C., &Sani, S. (2000). Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *International journal of epidemiology*, 29(6), 991-998.
17. Demers, P. A., Boffetta, P., Kogevinas, M., Blair, A., Miller, B. A., Robinson, C. F. et al.(1995). Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 179-190.
18. Zheng, W., McLaughlin, J. K., Gao, Y. T., Gao, R. N., & Blot, W. J. (1992). Occupational risks for nasopharyngeal cancer in Shanghai. *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association*, 34(10), 1004-1007.
19. Ling-Wei, X., Shao-Xian, L., Ji-Wen, J., Xiao-Juan, Z., &Jian, L. (1988). Trace element content in drinking water of nasopharyngeal carcinoma patients. *Cancer letters*, 41(1), 91-97.



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Revue Générale

Prise en charge des Métastases Cérébrales : Actualités et Perspectives

Brain Metastases: Current Approaches and Perspectives

CHENTOUF Amina^{*1}, GOURINE Mouna¹

¹Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran1

RESUME

Les métastases cérébrales sont des complications fréquentes et redoutables des cancers en particulier le cancer du poumon, du sein, colorectal et le mélanome. Les progrès réalisés durant la dernière décennie ont permis une meilleure compréhension de la biologie et des bases moléculaires des métastases cérébrales, résultant en des modèles pronostiques plus élaborés et élargissant ainsi l'éventail des perspectives de la médecine personnalisée. La prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales a beaucoup évolué ; l'arsenal thérapeutique qui se limitait à la radiothérapie conventionnelle, la chimiothérapie systémique et la chirurgie s'est élargi pour inclure la radiochirurgie stéréotaxique, l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Cette dernière ayant une biodisponibilité plus élevée au-delà de la barrière hémato-tumorale. Par ailleurs, les progrès réalisés dans le domaine de la neuroimagerie qui s'est enrichie de l'imagerie fonctionnelle, permettent actuellement de cibler les lésions cérébrales avec précision pendant le traitement et aident à différencier les effets du traitement de la progression de la maladie. Avec la transition de ces progrès du domaine de la science fondamentale aux applications précliniques et cliniques, il est quasi-certain que les futurs résultats des traitements de patients atteints de métastases cérébrales vont s'améliorer.

MOTS CLES : Métastases cérébrales, Radiochirurgie stéréotaxique, chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée.

ABSTRACT

Brain metastases are frequent and dreadful complications of cancer especially lung, breast, colorectal and melanoma cancers. Advances in the past decade have resulted in a better understanding of the biology and molecular basis of brain metastases, resulting in more elaborate prognostic models, thereby expanding the range of perspectives for personalized medicine. The management of patients with brain metastases has evolved considerably; the therapeutic arsenal that was limited to conventional radiotherapy, systemic chemotherapy and surgery has expanded to include stereotaxic radiosurgery, immunotherapy and targeted therapy; this latter having a higher bioavailability beyond the blood-tumor barrier. In addition, advances in the field of neuroimaging, which has been enriched by functional imaging, currently allow precise targeting of brain lesions during treatment and help to differentiate the effects of treatment from the progression of the disease. With the passage of these advances in the field of basic science to preclinical and clinical applications, it is almost certain that the future results of treatment of patients with brain metastases will improve.

KEYWORDS : Brain metastases, Stereotaxic radiosurgery, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy.

* Auteur Corrépondant. *CHENTOUF Amina*. Tel.: 0554650521
Adresse E-mail: chentouf.amina@univ-oran1.dz

Date de soumission : 11/07/2020

Date de révision : 16/08/2020

Date d'acceptation : 19/11/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4181893



1. Introduction

Les métastases cérébrales (MC) ont longtemps été considérées comme une seule entité pathologique au pronostic sombre [1]. Cependant, les progrès réalisés au cours des trois dernières décennies dans les domaines de la neuroimagerie, de la neurochirurgie, de la radio-oncologie et de l'oncologie médicale ont permis le diagnostic précoce des métastases, de meilleurs traitements locaux et systémiques et des stratégies innovantes conçues pour atténuer les complications potentielles, qui ont toutes contribué à améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints de MC [1].

La prise en charge des MC est souvent complexe et controversée, et doit donc être abordée de manière multidisciplinaire [2]. La pléthore d'options de traitement disponibles et la variabilité des niveaux de preuves à l'appui de chaque traitement rendent compte de l'hétérogénéité des protocoles thérapeutiques [3, 4]. Dans cette revue, nous rapportons les actualités thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints de MC, en mettant l'accent sur les progrès récents en matière de génomique, de chirurgie, de radiothérapie, de radiochirurgie stéréotaxique, de thérapie ciblée et d'immunothérapie.

2. Epidémiologie et présentation clinique

L'incidence exacte des MC, qui se développent chez près de 30% des patients atteints de tumeurs solides [5], est inconnue. Les données des cohortes d'autopsie indiquent que la véritable incidence des MC est plus élevée chez les patients atteints de certains cancers tels que les cancers du poumon, du sein et les mélanomes [6]. En revanche, les cancers de la prostate, de la tête, du cou, et de l'œsophage se compliquent rarement de MC [7]. Bien que les MC soient rares chez les enfants, le neuroblastome, le sarcome, le néphroblastome, le mélanome et les tumeurs des cellules germinales ont montré une propension aux MC dans la population pédiatrique [8].

Les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont maintenant fréquemment effectués dans le cadre de la stadification du cancer, ce qui explique un plus grand nombre de patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques détectées lors du bilan d'extension [9]. Cependant, de nombreux patients atteints de MC présentent une variété de symptômes et de signes neurologiques, ce qui impose une évaluation neurocognitive systématique chez tout patient suspecté d'avoir des MC [10]. En effet, la

grande majorité des patients atteints de MC ont des déficits neurocognitifs, avec au moins 90% ayant un certain niveau de déclin de la fonction neurocognitive avant la radiothérapie [9,10].

3. Diagnostic et pronostic des métastases cérébrales

3.1. Imagerie

L'imagerie est essentielle pour établir un diagnostic de MC ; l'IRM étant l'examen de choix en raison d'une sensibilité plus élevée que la tomодensitométrie pour déterminer la taille, le nombre et la répartition des lésions du système nerveux central [11]. Les MC sont des lésions solides de forme pseudo-sphérique qui siègent généralement à la jonction gris-blanc, le plus souvent dans les hémisphères cérébraux (80%), le cervelet (15%) et le tronc cérébral (<5%). Les MC des mélanomes, des choriocarcinomes, des tumeurs des cellules germinales, des cancers de la thyroïde et des carcinomes des cellules rénales (RCC) sont plus susceptibles d'être hémorragiques que celles des autres tumeurs malignes [12,13].

3.2. Anatomopathologie

Macroscopiquement, les formes nodulaires sont les plus fréquentes. Les nodules pigmentés de consistance ferme évoquent en premier lieu des métastases de mélanome. Les métastases des cancers du sein, des cancers pelviens et des carcinomes épidermoïdes sont typiquement compactes alors que celles des cancers anaplasiques à petites cellules sont plutôt nécrotiques et hémorragiques [14]. Lorsqu'elles sont d'origine digestives, leur contenu est gélatineux et mucoïde [15]. Les formes hémorragiques qui sont fréquentes dans les mélanomes et les choriocarcinomes peuvent poser des problèmes de diagnostic lorsque ; les cellules métastatiques étant difficiles à retrouver. D'autres formes sont plus rares telles que les formes infiltrantes, les formes périventriculaires, les formes pseudo-angiomateuses, les formes calcifiées et les formes miliaires [16]. Microscopiquement, les MC reproduisent généralement l'aspect histologique de la tumeur primitive [14]. Les régions nécrotiques sont le siège d'une infiltration de lymphocytes et de macrophages avec prolifération vasculaire, œdème et gliose réactionnelle en périphérie [14]. L'étude immuno-histochimique est incontournable pour confirmer le diagnostic, orienter vers l'origine du cancer et guider l'attitude thérapeutique.

3.3. Classification pronostique

La classification pronostique des patients atteints de MC a des implications importantes dans la prise en charge des patients. Ainsi, dans le but de créer un système de notation pronostique objectif, le *Graded*

Prognostic Assessment (GPA) a été élaboré à partir d'une analyse complète des données de 1960 patients atteints de MC traités dans l'un des cinq essais randomisés RTOG [17]. Dans le GPA, quatre facteurs pronostic sont utilisés pour scorer les patients: l'âge, le *Karnofsky performance status* (KPS), le nombre de MC et la présence ou non de métastases extracrâniennes [18,19]. Ce score est maintenant couramment utilisé pour stratifier les patients à inclure dans les essais cliniques.

Ces dernières années, de nouveaux critères pronostiques ont été inclus. Ces critères intègrent des données non seulement sur l'histologie de la tumeur primitive mais également sur toute altération moléculaire cliniquement pertinente. Par exemple, l'inclusion de la mutation *EGFR* ou du statut de réarrangement *ALK* fournit des informations pronostiques importantes pour la classification des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules CBNPC métastatiques cérébraux [20,21]. De même, le statut mutationnel *BRAF* chez les patients atteints de mélanome métastatique cérébral a des implications considérables pour le pronostic [22,23].

4. Profilage génomique des métastases cérébrales

Les technologies de séquençage de nouvelle génération ont permis d'identifier des altérations génétiques cliniquement pertinentes, dont certaines sont «ciblables», pouvant aboutir à de meilleurs taux de réponse [24]. La recherche dans ce domaine a considérablement élargi notre compréhension des altérations génétiques potentiellement incriminées dans les MC qui diffèrent non seulement de celles des tumeurs primaires mais aussi de celles associées aux métastases extracrâniennes. Par exemple, dans une analyse basée sur le séquençage de l'exome entier de 86 MC appariées à des échantillons de tumeurs primitives et de tissus non malins [25], plus de la moitié (53%) des MC présentaient au moins une altération qui n'a pas été détectée dans la tumeur primitive. Parmi ces mutations, 51% présentaient des altérations associées à la sensibilité aux inhibiteurs de CDK4/6, 43% aux inhibiteurs de PI3K–AKT–mTOR et 33% aux inhibiteurs de HER2 et/ou EGFR. Une autre étude portant sur 61 patients atteints de MC par CBNPC a également démontré que les altérations des voies de signalisation CDK et PI3K étaient considérablement enrichies par rapport à leurs biopsies tumorales primaires appariées [26].

Ces découvertes ont incité le recours au séquençage de nouvelle génération dans la pratique clinique pour guider l'utilisation des thérapies systémiques; par conséquent, l'analyse d'échantillons de tissus provenant de MC, lorsqu'elle est disponible, pourrait

permettre d'affiner encore le choix thérapeutique. Étant donné les taux de réponse impressionnants avec les inhibiteurs des kinases codées par NTRK1–3 et ROS1 chez les patients atteints de MC, qui sont similaires à ceux des patients sans MC, la génomique tumorale peut désormais permettre des taux de réponses très satisfaisants et durables dans ces sous-groupes de patients [27].

5. Prise en charge symptomatique

Les corticostéroïdes et les agents antiépileptiques sont largement utilisés dans la prise en charge symptomatique des patients atteints de MC. Les corticostéroïdes, généralement la dexaméthasone, sont fréquemment utilisés pour contrôler temporairement l'œdème péri-tumoral et réduire les niveaux élevés de pression intracrânienne [28].

Il existe une controverse concernant les indications et la posologie spécifiques, car la plupart des essais impliquant des patients atteints de MC n'incluent pas l'utilisation de corticostéroïdes comme critère d'évaluation spécifique [29]. De plus, les preuves de l'innocuité et de l'efficacité des différents corticostéroïdes font défaut et restent controversées [30]. L'utilisation systématique de corticostéroïdes n'est pas nécessaire pour les patients neurologiquement asymptomatiques [31,32]. Pour les patients présentant des symptômes plus sévères dus à des niveaux élevés de pression intracrânienne, des doses ≥ 16 mg/jour doivent être envisagées [33]. Le mannitol à 20% constitue une bonne alternative aux corticoïdes. Il permet de diminuer le contenu en eau du cerveau en augmentant l'osmolarité sanguine, en entraînant une vasoconstriction cérébrale et en diminuant la sécrétion du liquide cérébro-spinal. Les crises épileptiques sont le symptôme révélateur chez environ 10% des patients atteints de MC et peuvent survenir chez 25% des patients [34].

Les conclusions de trois méta-analyses et d'une revue systématique indiquent que l'utilisation prophylactique de médicaments antiépileptiques chez les patients sans antécédents de convulsions n'apporte aucun avantage immédiat ou à long terme chez les patients atteints de MC [35-37]. L'utilisation systématique des anticonvulsivants après la chirurgie est également controversée compte tenu des résultats d'un essai randomisé prospectif qui n'a trouvé aucune amélioration de l'incidence ou de la gravité des crises lorsque les antiépileptiques sont utilisés de façon prophylactique [38].

6. Place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales

La chirurgie est l'une des options thérapeutiques proposées dans les MC. Les interventions chirurgicales peuvent apporter un soulagement immédiat et efficace des effets de masse symptomatiques réfractaires aux corticostéroïdes, et aident à confirmer ou à établir un diagnostic. La chirurgie améliore les résultats de survie des patients présentant une seule lésion métastatique cérébrale, un bon KPS et un nombre limité de métastases extracrâniennes [39, 40].

Diverses approches chirurgicales ont été étudiées; cependant la résection en bloc, qui implique une dissection circonférentielle de la capsule tumorale le long de l'interface cerveau-tumeur est recommandée afin de diminuer le risque de récurrence locale, en particulier dans la fosse postérieure [41-43].

Les approches chirurgicales modernes incluent souvent la neuronavigation peropératoire et la cartographie corticale [44], la thérapie thermique interstitielle au laser [45] et l'ultrasonographie focalisée [46], qui sont toutes utilisées pour optimiser la résection tout en réduisant les risques hémorragiques.

7. Radiothérapie des métastases cérébrales

7.1. Radiothérapie du cerveau entier

La radiothérapie du cerveau entier (RCE) implique l'irradiation de tout le cerveau y compris les leptoméniges. Elle est souvent envisagée lorsqu'une intervention chirurgicale ou une SRS n'est pas recommandée, par exemple, chez les patients souffrant de maladie leptoméningée ou de métastases multiples [47]. Les conclusions d'une revue Cochrane plaident en faveur de l'utilisation d'une dose de 30 Gy en 10 fractions [47]. Les effets indésirables aigus de la RCE comprennent l'érythème cutané, l'alopécie, la fatigue, l'otite séreuse et une altération de l'odorat et du goût [48]. Les effets indésirables tardifs, notamment les troubles de la mémoire, la confusion et la leucoencéphalopathie, sont les plus préoccupants. Des tests psychométriques objectifs validés, qui incluent généralement les tests d'apprentissage verbal de Hopkins (HVLTL), le test de Groove Pegboard et les tests Trail Making Parts A et B, sont nécessaires pour évaluer les effets de la RCE sur la fonction neurocognitive plutôt que le Mini-Mental State Examination. Lorsqu'ils sont évalués à l'aide du HVLTL, les patients subissant une RCE peuvent avoir un certain déclin du rappel différé [49].

Les données d'un essai de phase III portant sur 198 patients indiquent que les anticholinestérasiques pourraient améliorer les symptômes cognitifs post-radiothérapie [50].

7.2. Irradiation crânienne prophylactique

L'indication de l'irradiation crânienne prophylactique (ICP) pour la prévention des MC est très controversée. Dans une méta-analyse des données de sept essais cliniques impliquant 987 patients atteints de carcinome bronchique à petites cellules CBPC, ceux recevant une ICP ont eu une amélioration de 5,4% de la survie globale à 3 ans ($P = 0,01$) [51]. Par ailleurs, lors d'une étude menée par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) portant sur 286 patients atteints de CBPC à un stade avancé, le taux de MC était de 14,6% dans le groupe ICP contre 40,4% dans le groupe témoin ($P < 0,001$) [52]. Le risque d'événements indésirables de l'ICP, tels que la neurotoxicité est relativement faible [53]. Au vu de ces données, les experts recommandent l'ICP pour les patients atteints de CBPC au stade précoce, après une réponse favorable à la chimiothérapie systémique. Cependant, cette approche reste controversée pour les patients présentant un CBPC au stade avancé ou d'autres facteurs de mauvais pronostic [54].

8. Radiochirurgie stéréotaxique

Au cours de la dernière décennie, la radio-chirurgie stéréotaxique (RCS) est devenue le traitement de choix pour les patients ayant une à quatre MC nouvellement diagnostiquées dont le diamètre est ≤ 3 cm et le volume < 25 cm³ avec un bon KPS. La radiochirurgie stéréotaxique est actuellement recommandée dans les consensus de l'American Society of Radiation Oncology (ASTRO) [55] et de l'International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) [56], en raison de l'absence de compromis dans les résultats de survie et de la faible toxicité neurocognitive par rapport à la RCE. Contrairement à la chirurgie qui est invasive et nécessite une hospitalisation, la RCS est une intervention ambulatoire généralement bien tolérée.

9. Chimiothérapies systémiques

Tout comme pour la thérapie ciblée et l'immunothérapie, le protocole de chimiothérapie systémique dépend des caractéristiques de la tumeur primitive (site, histologie, profil moléculaire). Son efficacité sur les localisations cérébrales est généralement équivoque à celle sur les autres sites métastatiques vu que la barrière hémato-encéphalique est souvent altérée [57].

Les médicaments cytotoxiques classiques ont un rôle limité dans la prise en charge des MC en raison de leur faible pénétration dans la barrière hémato-encéphalique [57,58]. Cette dernière constitue un défi pour la diffusion des chimiothérapies administrées par voie systémique. Traditionnellement, la plupart des chimiothérapies sont utilisées chez les patients atteints d'une maladie réfractaire, une fois que toutes les options chirurgicales et de radiothérapie sont épuisées. Plusieurs essais explorant l'utilisation d'agents systémiques chez les patients atteints de MC, y compris les chimiothérapies couramment utilisées telles que Cisplatine-Pemetrexed [59], Cisplatine-Vinorelbine [60], Paclitaxel-Cisplatine [61], Pemetrexed-Cisplatine [62], et le Témzolomide [63,64], n'ont pas montré de taux de réponse satisfaisants.

10. Thérapies ciblées

L'identification d'agents moléculaires incriminés dans divers cancers a abouti à la mise au point de plusieurs thérapies innovantes. Ainsi, de petites molécules et/ou des anticorps sont capables d'inhiber sélectivement diverses voies de signalisation activées de manière aberrante et confèrent des améliorations significatives de la survie dans des sous-groupes de patients atteints de CBNPC, de cancer du sein et de mélanome :

a. CBNPC métastatique cérébral

Les mutations activatrices les plus fréquentes dans les CBNPC sont des mutations de gain de fonction de KRAS, qui sont identifiées chez environ 30% des patients [65]. À ce jour, aucune thérapie ciblée cliniquement approuvée qui cible directement la forme mutée de KRAS n'est disponible [66]. Les résultats les plus encourageants obtenus avec des thérapies ciblées chez les patients atteints de CBNPC ont été rapportés chez des patients atteints de mutation EGFR et de réarrangement ALK.

- *Mutations EGFR* : Des mutations d'EGFR sont détectées dans 15 à 35% des CBNPC primitifs, avec un taux plus élevé observé chez les patients d'origine asiatique. Les premiers rapports confirment l'efficacité des inhibiteurs de l'EGFR de première génération (géfitinib et erlotinib) dans de petites séries de patients [67-68]. Plusieurs essais ont également évalué la combinaison de la radiothérapie avec des inhibiteurs d'EGFR. En effet, dans une étude de phase II portant sur 40 patients atteints de CBNPC métastatique cérébral, un taux de réponse global de 86% a été observé avec l'erlotinib combiné à la RCE [69]. Cette étude a révélé une durée médiane de la survie globale de 19,1 mois chez les patients porteurs

de la mutation EGFR contre 9,3 mois sans mutation EGFR [69].

- *Réarrangements ALK* : Des réarrangements ALK sont détectés chez environ 4 à 7% des patients atteints de CBNPC. Le crizotinib, inhibiteur de l'ALK de première génération, a révélé une amélioration de l'activité intracrânienne (en termes de taux de contrôle de la maladie sur 12 et 24 semaines) par rapport à la chimiothérapie dans un essai randomisé [70]. Les nouveaux inhibiteurs de l'ALK tels que l'alectinib, le cécitinib, le brigatinib et le lorlatinib, ont des niveaux de pénétration de la barrière hémato-encéphalique plus élevés que celui du crizotinib [71].

b. Cancer du sein métastatique cérébral

Le cancer du sein HER2-positif survient chez 20 à 25% des patientes et leur confère une plus grande prédisposition aux MC par rapport aux femmes atteintes d'autres sous-types de cancer du sein [72]. Le lapatinib est un inhibiteur à petites molécules qui cible HER2 avec une efficacité limitée en monothérapie [73-75]. Le lapatinib est principalement utilisé en association avec la capécitabine, ce qui conduit souvent à des taux de réponse élevés [73-75]. L'association lapatinib-capécitabine induit un taux de réponse de 20% chez les patientes ayant déjà reçu une radiothérapie et de 66% chez les patientes naïves de radiothérapie, comme démontré dans l'étude de phase II LANDSCAPE [73-75]. De même, le nératinib, un inhibiteur irréversible de la kinase pan-HER, a montré une faible efficacité en tant qu'agent unique dans un essai impliquant des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif avec MC [76]; cependant, des taux de réponse plus impressionnants ont été observés avec l'association du nératinib et de la capécitabine [77]. Le tucatinib et le tesevatinib sont d'autres agents d'intérêt qui ciblent la voie HER2; une activité initiale prometteuse a été démontrée dans des études de phase I [78,79].

c. Mélanome cérébral-métastatique

Des mutations *BRAF* surviennent chez environ la moitié des patients atteints d'un mélanome à un stade avancé, le *BRAF*^{V600E} étant le plus fréquent [80]. Chez ces patients, le traitement avec les inhibiteurs de BRAF : vemurafenib ou dabrafenib en monothérapie, entraîne des taux de réponse de 20% et 38%, respectivement [81,82]. Comme pour les combinaisons contenant du lapatinib, les patients naïfs de radiothérapie sont plus susceptibles de répondre aux inhibiteurs du BRAF [81,82]. De plus, la combinaison du dabrafenib avec le tramétinib, un inhibiteur de MAPK, a démontré une amélioration des taux de réponse intracrânienne d'environ 55% par rapport à ceux rapportés avec des agents uniques dans d'autres essais [83].

11. Immunothérapie

Cette approche thérapeutique a amélioré la prise en charge des mélanomes métastatiques et autres formes avancées de cancer du poumon, de cancer du rein et de la vessie. Il a été démontré que l'anticorps ipilimumab anti-cytotoxique lymphocyte T (CTLA-4) fournit des taux de contrôle de la maladie de 10% chez les patients atteints de mélanome métastatique cérébral qui reçoivent des stéroïdes, et de 25% chez ceux qui ne reçoivent pas de stéroïdes dans un étude de phase II portant sur 72 patients [84]. Un autre essai de phase II, dans lequel des patients ont reçu l'anticorps anti-PD-1, le Pembrolizumab, a démontré un taux de réponse intracrânienne de 33% chez les patients atteints de CBNPC métastatique cérébral et de 22% chez ceux atteints d'un mélanome métastatique cérébral [85]. Dans d'autres études, l'association de l'ipilimumab et de l'anticorps anti-PD-1 nivolumab a entraîné des taux de réponse intracrânienne impressionnants de 45 à 60% chez les patients avec mélanome cérébral métastatique [86,87]. Le nivolumab en monothérapie a été associé à des taux de réponse d'environ 20% [88].

Conclusion

La prise en charge des métastases cérébrales a été considérablement améliorée au cours de la dernière décennie grâce aux progrès de l'imagerie, de la radiothérapie, des agents ciblés, de l'immunothérapie et de la génomique. De nombreux critères pronostiques liés au patient et à la maladie ont intégré le profilage moléculaire dans le schéma de classification et doivent être pris en compte lors de l'estimation du pronostic d'un patient après un diagnostic de métastases cérébrales. Les techniques de radiothérapie en évolution atténuent le risque de déclin neurocognitif après le traitement. La radiochirurgie stéréotaxique est désormais le principal traitement pour les patients atteints de métastases cérébrales, avec des effets synergiques potentiels lorsqu'ils sont combinés avec certains agents immunothérapeutiques.

L'évolution des thérapies ciblées pour les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, d'un cancer du sein ou d'un mélanome a révolutionné la prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Références

1. Vargo M. M. (2017). Brain Tumors and Metastases. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 28(1), 115-141. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.08.005>
2. Jandial R. (2017). Curing brain metastases. *Clinical & experimental metastasis*, 34(6-7), 363-364. <https://doi.org/10.1007/s10585-017-9866-6>
3. Kotecha, R., Gondi, V., Ahluwalia, M. S., Brastianos, P. K., & Mehta, M. P. (2018). Recent advances in managing brain metastasis. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1772. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15903.1>
4. Lu-Emerson, C., & Eichler, A. F. (2012). Brain metastases. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 18(2), 295-311. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000413659.12304.a65>. Taillibert, S., & Le Rhun, É. (2015). Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 19(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.001>
6. Nayak, L., Lee, E. Q., & Wen, P. Y. (2012). Epidemiology of brain metastases. *Curr. Oncol. Rep.* 14, 48-54
7. Shaheen, O., Ghibour, A., & Alsaïd, B. (2017). Esophageal Cancer Metastases to Unexpected Sites: A Systematic Review. *Gastroenterology research and practice*, 1657310. <https://doi.org/10.1155/2017/1657310>
8. Goldman, S., Echevarria, M. E. & Fangusaro, J. (2007). Pediatric brain metastasis from extraneural malignancies: a review. *Cancer Treat. Res.* 136, 143-168
9. Pope W. B. (2018). Brain metastases: neuroimaging. *Handbook of clinical neurology*, 149, 89-112. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4>
10. Meyers, C. A., Smith, J. A., Bezjak, A., Mehta, M. P., Liebmann, J., Illidge, T. (2004). Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 22, 157-165
11. Knierp, H. C., Madesta, F., Schneider, T., Hanning, U., Schönfeld, M. H., Schön, G. et al. (2019). Radiomics of Brain MRI: Utility in Prediction of Metastatic Tumor Type. *Radiology*, 290(2), 479-487. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180946>
12. Franceschi, A. M., Moschos, S. J., Anders, C. K., Glaubiger, S., Collichio, F. A., Lee, C. B. et al. (2016). Use of Susceptibility-Weighted Imaging

- (SWI) in the Detection of Brain Hemorrhagic Metastases from Breast Cancer and Melanoma. *Journal of computer assisted tomography*, 40(5), 803-805.
<https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000420>
13. Delmaire, C., Savatovsky, J., Boulanger, T., Dhermain, F., Le Rhun, E., Métellus, P. et al. (2015). Imagerie des métastases cérébrales [Brain metastases imaging]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 19(1), 16-19.
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.008>
 14. Marinova Marinova, D., Vitkov Mekov, E., Gosheva Dimitrova, D., Todorov Titorenkov, P., Martinov Mihailov, M., Slavov Nachev, S. et al. (2019). Immunohistochemical characteristics of brain metastases and corresponding primary lung cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(4), 1626-1637
 15. Gurzu, S., Jung, I., & Kadar, Z. (2015). Aberrant metastatic behavior and particular features of early gastric cancer. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 123(12), 999-1006
 16. Ilhan-Mutlu, A., Siehs, C., Berghoff, A. S., Ricken, G., Widhalm, G., Wagner, L. et al. (2016). Expression profiling of angiogenesis-related genes in brain metastases of lung cancer and melanoma. *Tumour biology : The journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(1), 1173-1182
 17. Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M. & Curran, W. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 510-514
 18. Gaspar, L.E, Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 745-751
 19. Gaspar, L. E., Scott, C., Murray, K. & Curran, W. (2000). Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 1001-1006
 20. Sperduto, P. W., Yang, T. J., Beal, K., Pan, H., Brown, P. D., Bangdiwala, A. (2016). The effect of gene alterations and tyrosine kinase inhibition on survival and cause of death in patients with adenocarcinoma of the lung and brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 96, 406-413
 21. Miller, J. A., Kotecha, R., Ahluwalia, M. S., Mohammadi, A. M., Suh, J. H., Barnett, G. H. et al. (2017). The impact of tumor biology on survival and response to radiation therapy among patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *Pract. Radiat. Oncol.* 7, e263-e273
 22. Sperduto, P. W., Jiang, W., Brown, P. D., Braunstein, S., Sneed, P., Wattson, D. A. et al. (2017). The prognostic value of BRAF, C-KIT, and NRAS mutations in melanoma patients with brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 98, 1069-1077
 23. Kotecha, R., Miller, J. A., Venur, V. A., Mohammadi, A. M., Chao, S. T., Suh, J. H. et al. (2018). Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on treatment outcome. *J. Neurosurg.* 129, 50-59
 24. Shih, D., Nayyar, N., Bihun, I., Dagogo-Jack, I., Gill, C. M., Aquilanti, E. et al. (2020). Genomic characterization of human brain metastases identifies drivers of metastatic lung adenocarcinoma. *Nature genetics*, 52(4), 371-377.
<https://doi.org/10.1038/s41588-020-0592-7>
 25. Brastianos, P. K., Carter, S. L., Santagata, S., Cahill, D. P., Taylor-Weiner, A., Jones, R. T. et al. (2015). Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov.* 5, 1164-1177
 26. Wang, H., Ou, Q., Li, D., Qin, T., Bao, H., Hou, X. et al. (2019). Genes associated with increased brain metastasis risk in non-small cell lung cancer: comprehensive genomic profiling of 61 resected brain metastases versus primary non-small cell lung cancer (Guangdong Association Study of Thoracic Oncology 1036). *Cancer* 125, 3535-3544
 27. Siena, S. (2019). Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: integrated analysis from three clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 37, 3017-3017
 28. Ryken, T. C. (2019). Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of steroids in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 84, E189-E191
 29. Lin, X., & DeAngelis, L. M. (2015). Treatment of Brain Metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(30), 3475-3484.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9503>
 30. Jessurun, C. A. C. (2019). Evidence-based dexamethasone dosing in malignant brain tumors: what do we really know? *J. Neurooncol.* 144, 249-264

31. Gállego Pérez-Larraya, J., & Hildebrand, J. (2014). Brain metastases. *Handbook of clinical neurology*, 121, 1143-1157. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8>
32. Soffietti, R. (2006). EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol.* 13, 674-681
33. Brainin, M. (2004). Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2004. *Eur. J. Neurol.* 11, 577-581
34. Englot, D. J., Chang, E. F., & Vecht, C. J. (2016). Epilepsy and brain tumors. *Handbook of clinical neurology*, 134, 267-285. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>
35. Sirven, J. I., Wingerchuk, D. M., Dratzkowski, J. F., Lyons, M. K. & Zimmerman, R. S. (2004). Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 79, 1489-1494
36. Tremont-Lukats, I. W., Ratilal, B. O., Armstrong, T. & Gilbert, M. R. (2008). Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD004424
37. Kong, X. (2015). A meta-analysis: do prophylactic antiepileptic drugs in patients with brain tumors decrease the incidence of seizures? *Clin. Neurol. Neurosurg.* 134, 98-103
38. Youngerman, B. E., Joiner, E. F., Wang, X., Yang, J., Welch, M. R., McKhann, G. M. et al. (2020). Patterns of seizure prophylaxis after oncologic neurosurgery. *Journal of neuro-oncology*, 146(1), 171-180. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03362-1>
39. Fuentes, R., Osorio, D., Expósito Hernandez, J., Simancas-Racines, D., Martínez-Zapata, M. J., & Bonfill Cosp, X. (2018). Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD012086. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012086.pub>
40. Li, X., Huang, R., Ma, L., Liu, S., & Zong, X. (2019). Locoregional surgical treatment improves the prognosis in primary metastatic breast cancer patients with a single distant metastasis except for brain metastasis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 45, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.03.006>
41. Nahed, B. V. (2019). Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of surgery in the management of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 84, E152-E155
42. Mut M. (2012). Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 114(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.10.013>
43. Patel, A. J., Suki, D., Hatiboglu, M. A., Rao, V. Y., Fox, B. D., & Sawaya, R. (2015). Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J. Neurosurg.* 122, 1132-1143
44. Caffo, M., Cardali, S. M., Raffa, G., Caruso, G., Barresi, V., Ricciardo, G. et al. (2020). The Value of Preoperative Planning Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation for Surgical Treatment of Brain Metastases Located in the Perisylvian Area. *World neurosurgery*, 134, e442-e452. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.090>
45. Tan, S. K., Luther, E., Eichberg, D., Shah, A., Khan, K., Jamshidi, A. et al. (2020). Complete Regression of a Solitary Cholangiocarcinoma Brain Metastasis Following Laser Interstitial Thermal Therapy. *World neurosurgery*, 144, 94-98. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.08.122>
46. Arvanitis, C. D., Askoxylakis, V., Guo, Y., Datta, M., Kloepper, J., Ferraro, G. B. et al. (2018). Mechanisms of enhanced drug delivery in brain metastases with focused ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 115, E8717-E8726
47. Tsao, M. N. (2018). Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD003869
48. Brown, P. D., Ahluwalia, M. S., Khan, O. H., Asher, A. L., Wefel, J. S., & Gondi, V. (2018). Whole-brain radiotherapy for brain metastases: evolution or revolution? *J. Clin. Oncol.* 36, 483-491
49. Kortmann R. D. (2015). Aussparung des hippocampalen neuronalen Stammzellenkompartments während der Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen? [Memory protection with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases?]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(6), 534-535. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0834-2>
50. Rapp, S. R., Case, L. D., Peiffer, A., Naughton, M. M., Chan, M. D., Stieber, V. W. et al. (2015). Donepezil for irradiated brain tumor survivors: a phase III randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 33, 1653-1659
51. Aupérin, A., Arriagada, R., Pignon, J. P., Le Péchoux, C., Gregor, A., Stephens, R. J. et al. (1999). Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete

- remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 341, 476-484
52. Slotman, B. J., Mauer, M. E., Bottomley, A., Faivre-Finn, C., Kramer, G. W., Rankin, E. M. et al. (2009). Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J. Clin. Oncol.* 27, 78-84
53. Takahashi, T., Yamanaka, T., Seto, T., Harada, H., Nokihara, H., Saka, H. et al. (2017). Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(5), 663-671 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30230-9)
54. Manapov, F., Käsmann, L., Roengvoraphoj, O., Dantes, M., Schmidt-Hegemann, N. S., Belka, C. et al. (2018). Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: update on patient selection, efficacy and outcomes. *Lung Cancer* 9, 49-55
55. Tsao, M. N. (2012). Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiat. Oncol.* 2, 210-225
56. Chao, S. T., De Salles, A., Hayashi, M., Levivier, M., Ma, L., Martinez, R. et al. (2018). Stereotactic radiosurgery in the management of limited (1-4) brain metastases: systematic review and international stereotactic radiosurgery society practice guideline. *Neurosurgery* 83, 345-353
57. Lauko, A., Thapa, B., Venur, V. A., & Ahluwalia, M. S. (2018). Management of Brain Metastases in the New Era of Checkpoint Inhibition. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(10), 70. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0877-8>
58. Hu, J., & Kesari, S. (2013). Strategies for overcoming the blood-brain barrier for the treatment of brain metastases. *CNS oncology*, 2(1), 87-98. <https://doi.org/10.2217/cns.12.37>
59. He, Q., Bi, X., Ren, C., Wang, Y., Zou, P., Zhang, H. et al. (2017). Phase II Study of the Efficacy and Safety of High-dose Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus Temozolomide for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastases. *Anticancer research*, 37(8), 4711-4716. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11877>
60. Kostrzewska, M., Nowak-Gabryel, M., & Gabryel, M. (2011). Całkowita remisja przerzutów do gałek ocznych w przebiegu raka niedrobnokomórkowego płuca po zastosowanej chemioterapii cisplatyna i vinorelbina [Complete regression of eyeball metastasis secondary to non-small-cell lung cancer with Cisplatin and Vinorelbine therapy]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 31(183), 171-174.
61. Cortes, J., Rodriguez, J., Aramendia, J. M., Salgado, E., Gurrpide, A., Garcia-Foncillas, J. et al. (2003). Front-line paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Oncology* 64, 28-35
62. Dinglin, X. X., Huang, Y., Liu, H., Zeng, Y. D., Hou, X., & Chen, L. K. (2013). Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J. Neurooncol.* 112, 461-466
63. Schreck, K. C., & Grossman, S. A. (2018). Role of Temozolomide in the Treatment of Cancers Involving the Central Nervous System. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 32(11), 555-569
64. Mrugala, M. M., Adair, J., & Kiem, H. P. (2010). Temozolomide: Expanding its role in brain cancer. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 46(11), 833-846. <https://doi.org/10.1358/dot.2010.46.11.1549024>
65. Tomasini, P., Walia, P., Labbe, C., Jao, K. & Leighl, N. B. (2016). Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 21, 1450-1460
66. Suzawa, K., Offin, M., Lu, D., Kurzatkowski, C., Vojnic, M., Smith, R. S. et al. (2019). Activation of KRAS Mediates Resistance to Targeted Therapy in MET Exon 14-mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 25(4), 1248-1260. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1640>
67. Paz-Ares, L., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V., Boyer, M. et al. (2017). Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(2), 270-277. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611>
68. Chikaishi, Y., Kanayama, M., Taira, A., Nabe, Y., Shinohara, S., Kuwata, T. et al. (2018). Effect of erlotinib plus bevacizumab on brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Annals of translational medicine*, 6(20), 401. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.33>
69. Welsh, J. W., Komaki, R., Amini, A., Munsell, M. F., Unger, W., Allen, P. K. et al. (2013). Phase

- II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 31, 895-902
70. Solomon, B. J., Cappuzzo, F., Felip, E., Blackhall, F. H., Costa, D. B., Kim, D. W. et al. (2016). Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J. Clin. Oncol.* 34, 2858-2865
71. Venur, V. A. & Ahluwalia, M. S. (2016). Targeted therapy in brain metastases: ready for primetime? *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 35, e123-e130
72. Freedman, R. A., Gelman, R. S., Anders, C. K., Melisko, M. E., Parsons, H. A., Cropp, A. M. et al. (2019). TBCRC 022: a phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 37, 1081-1089
73. Bachelot, T., Romieu, G., Campone, M., Diéras, V., Cropet, C., Dalenc, F. et al. (2013). Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 14, 64-71
74. Cetin, B., Benekli, M., Oksuzoglu, B., Koral, L., Ulas, A., Dane, F. et al. (2012). Lapatinib plus capecitabine for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a review of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) experience. *Onkologie*, 35(12), 740-745. <https://doi.org/10.1159/000345040>
75. Petrelli, F., Ghidini, M., Lonati, V., Tomasello, G., Borgonovo, K., Ghilardi, M. et al. (2017). The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 84, 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.024>
76. Freedman, R. A., Gelman, R. S., Wefel, J. S., Melisko, M. E., Hess, K. R., Connolly, R. M. et al. (2016). Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: a phase II trial of neratinib for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 34, 945-952
77. Freedman, R., Gelman, R.S., Anders, C.K., Melisko, M.E., Parsons, H.A., Cropp, A.M. et al. (2017). TBCRC 022: phase II trial of neratinib + capecitabine for patients (Pts) with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+) breast cancer brain metastases (BCBM). *J. Clin. Oncol.* 35, 1005
78. Borges, V. F., Ferrario C, Aucoin N, Falkson CI, Khan QJ, Krop IE, et al. (2016). Efficacy results of a phase 1b study of ONT-380, a CNS-penetrant TKI, in combination with T-DM1 in HER2+ metastatic breast cancer (MBC), including patients (pts) with brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 34, suppl 15, abstr 513
79. Lin, N. U., Freedman, R.A., Miller, K., Jhaveri, K.L., Eiznhamer, D.A. (2016). Determination of the maximum tolerated dose (MTD) of the CNS penetrant tyrosine kinase inhibitor (TKI) tasevatinib administered in combination with trastuzumab in HER2+ patients with metastatic breast cancer (BC). *J. Clin. Oncol.* 34, 514
80. Cheng, L., Lopez-Beltran, A., Massari, F., MacLennan, G. T. & Montironi, R. (2018). Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod. Pathol.* 31, 24-38
81. McArthur, G. A., Maio, M., Arance, A., Nathan, P., Blank, C., Avril, M. F. (2017). Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann. Oncol.* 28, 634-641
82. Long, G. V., Trefzer, U., Davies, M. A., Kefford, R. F., Ascierto, P. A., Chapman, P.B. (2012). Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13, 1087-1095
83. Davies, M. A., Saiag, P., Robert, C., Grob, J. J., Flaherty, K. T., Arance, A. (2017). Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 18, 863-873
84. Margolin, K., Ernstoff, M. S., Hamid, O., Lawrence, D., McDermott, D., Puzanov, I. (2012). Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13, 459-465
85. Goldberg, S. B., Gettinger, S. N., Mahajan, A., Chiang, A. C., Herbst, R. S., Sznol, M. (2016). Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17, 976-983
86. Traylor, J. I., & Kuo, J. S. (2019). Combined Nivolumab and Ipilimumab Is an Effective Treatment for Melanoma Brain Metastases. *Neurosurgery*, 84(3), E134-E135. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy619>
87. Long, G., Atkinson, V., Menzies, A.M., Guminski, A.D., Sandhu, S.K., Brown, M.P.

- (2017). A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the anti-PD1 brain collaboration (ABC). *J. Clin. Oncol.* 35, 9508
88. Flippot, R., Dalban, C., Laguerre, B., Borchiellini, D., Gravis, G., Négrier, S. et al. (2019). Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(23), 2008-2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02218>



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Revue générale

Diabète et Cancer: liens Épidémiologiques et Physiopathogéniques

Diabetes and Cancer: Epidemiologic and Physiopathogenic links

GOURINE Mouna^{1*}, CHENTOUF Amina¹

¹Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1, Oran 31 000, Algérie.

RESUME

Diabète et cancer sont deux affections multifactorielles complexes, dont l'incidence et la prévalence sont en augmentation dans le monde. Source de morbidité et de mortalité importantes, leur association n'est pas seulement d'ordre épidémiologique, mais implique des sous-basements physiopathogéniques en voie de démembrement. Ceci concourt à une augmentation du risque de différents cancers en termes d'incidence mais également en termes de pronostic au cours du diabète. Plusieurs phénomènes décrits au cours du diabète tels que l'hyperglycémie, l'insulinorésistance ainsi qu'un état inflammatoire participent à la carcinogénèse. Les anomalies épigénétiques à type de méthylation de l'ADN, de modifications post-traductionnelles des histones ainsi que les micro-ARN en sont une explication possible, faisant le lien entre les anomalies métaboliques, inflammatoires et la carcinogénèse. La survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC), médiée par la stéatopathie non alcoolique (NAFLD), expression hépatique du syndrome métabolique représente la première cause de mortalité liée au cancer au cours du diabète. Son incidence est en augmentation, en partie expliquée par la progression mondiale de l'incidence du diabète de type 2 (DT2) et des désordres métaboliques associés, tels que l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité et la sédentarité. Enfin, les effets des traitements antidiabétiques ont ouvert le champ de nouvelles recherches, notamment avec la metformine, dont les effets anti-oncogéniques objectivés dans les études expérimentales, n'ont cependant pas trouvé confirmation pour constituer un traitement adjuvant des thérapeutiques anticancéreuses.

MOTS CLES : Diabète, cancer, épidémiologie, carcinome hépatocellulaire, traitements antidiabétiques.

ABSTRACT

Diabetes and cancer are two complex and multifactorial conditions, which incidence and prevalence are rising around the world. With significant associated morbidity and mortality, their combination does not seem to be only epidemiologic but also involves physiopathogenic underneath. It leads to an elevated risk in incidence and prognosis of various cancers in diabetic patients. Several phenomenons described in diabetes such as hyperglycemia, insulinorésistance, and an inflammatory state participate in carcinogenesis. Epigenetic defects as deoxyribonucleic acid (DNA) methylation, histone post-translational changes and micro-ribonucleic acid (micro-RNA) is a possible explanation, making the link between metabolic and inflammatory abnormalities and carcinogenesis. The occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) is mediated by non-alcoholic steatosis disease (NAFLD), which is the hepatic expression of metabolic syndrome. It is first cancer related cause of death in diabetic patients. Its incidence is increasing since type 2 diabetes (T2D) and associated metabolic disorders are in progression, as hypertension, obesity and sedentary lifestyle. Finally, antidiabetic treatments opened new fields of research, especially with metformin, whose anti-oncogenic effects demonstrated in experimental studies, have not been confirmed for use as adjuvant in anticancer therapies.

Key-words : Diabetes, cancer, epidemiology, hepatocellular carcinoma, antidiabetic treatments.



1. Introduction

Diabète et cancer sont deux affections fréquentes, multifactorielles, sources de morbidité et de mortalité importantes. Leur prévalence et leur incidence, bien que variables selon les régions, sont en augmentation dans le monde. En 2008, le nombre de nouveaux cancers diagnostiqués dans le monde a atteint 12,4 millions, les plus fréquents étant les cancers bronchiques, mammaires et colorectaux [1]. En 2016, le nombre de décès liés au diabète et au cancer était estimé respectivement à 9 millions et 1,6 millions [2]. En termes de pronostic, ce sont les cancers pulmonaires, gastriques et hépatiques qui sont associés à la mortalité la plus élevée au cours du diabète [2]. A l'échelle mondiale, le cancer et le diabète occupent respectivement le second rang et le douzième rang de la mortalité totale [3].

En 2018, la prévalence du diabète en Algérie atteignait 14,4% dans la tranche d'âge allant de 28 ans à 69 ans [4]. Les données nationales concernant l'épidémiologie précise des cancers en Algérie sont parcellaires. En 2017, Abdelaziz et al. à 116/100 000 habitants le taux d'incidence annuelle des cancers pour les 3 pays du Maghreb (Algérie, Maroc, Tunisie) [5]. Une étude réalisée à Annaba estime l'incidence standardisée à l'âge à 86,3 cas/ 100 000 habitants [6]. A l'échelle nationale, le taux standardisé d'incidence annuelle des cancers a été estimée à 114.5/100 000 habitants à l'appui du réseau national des registres du Cancer. Diabète et cancer sont ainsi deux problèmes majeurs de santé publique, qui au-delà de leur association épidémiologique, partagent certains liens physiopathogéniques.

2. Incidence et types de cancers au cours du diabète

La première étude établissant un lien entre diabète et cancer date de 1910, a été publiée dans *Biometrika* par George Darell Maynard [7]. Depuis, de nombreuses études ont rapporté une augmentation du risque de cancer et de la mortalité par cancer depuis le début du siècle dernier, cependant contredites par d'autres [8]. Ces dernières décennies, la publication de nouvelles études méthodologiquement plus solides, notamment de type méta-analytique, a permis

d'évaluer plus précisément ce risque et d'individualiser les types de cancers les plus fréquemment rencontrés [9].

La plupart d'entre elles s'accordent aujourd'hui à affirmer que les cancers digestifs sont les plus fréquents chez les patients diabétiques comparativement aux non diabétiques, tout particulièrement le carcinome hépato-cellulaire (CHC). Ce risque semble par ailleurs réduit pour le cancer de la prostate [10,11]. Parmi ces travaux, figure une étude Suédoise menée en 2015 sur une population de 380 196 patients diabétiques de type 2 (DT2) suivis entre 1964 et 2010, et qui a objectivé une augmentation des ratios d'incidence standardisée (RIS) de 24 types/sites de cancers. L'augmentation la plus élevée était enregistrée pour le cancer pancréatique avec un RIS de 2,98 et pour le cancer hépatique avec un RIS de 2,43 [11]. Globalement, une augmentation significative de l'incidence était notée pour cinq types de cancers durant toute la période de suivi: les cancers colique, hépatique, pancréatique, endométrial et rénal [11]. Une autre étude réalisée chez des vétérans Américains avec un suivi médian de 12 ans, a évalué le risque de survenue de cancer chez 594 815 patients diabétiques comparativement à 3 906 763 vétérans non diabétiques. Là encore, le risque de cancers digestifs était plus élevé chez les patients diabétiques, avec des risques relatifs (RR) respectivement de 1,95 pour le cancer hépatique, de 1,50 pour le cancer pancréatique, de 1,41 pour les cancers des voies biliaires, de 1,20 pour le cancer du côlon, et de 1,12 pour le cancer rectal [12].

Néanmoins, il est important de souligner que la plupart de ces études ont estimé ces risques dans des populations diabétiques sans distinction du type de diabète. Du fait d'une plus grande fréquence du DT2 comparativement au diabète de type 1 (DT1), avec un rapport de fréquence de 10 :1, on peut raisonnablement considérer que l'augmentation du risque des cancers décrit dans ces études est principalement applicable pour le DT2. En effet, le profil des cancers observé au cours du DT1 semble différent. Deux études de cohorte Suédoises menées exclusivement sur des patients DT1 objectivent une augmentation modérée du risque de cancer de l'ordre de 17 à 20% par rapport à la population générale, et

concerne principalement les femmes. Les types de cancers les plus fréquents étant gastriques et cutanés, et de manière plus incertaine les cancers cervical, ovarien et endométrial [13-15]. Le risque de leucémie lymphoïde semble également plus élevé parmi les patients DT1 [14].

Plus récemment, une étude de grande envergure réalisée sur les registres nationaux de DT1 de 5 pays (Autriche, Danemark, Suède, Finlande, Ecosse) confirme cette augmentation du risque, pour les deux cancers les plus fréquents au cours du DT2, hépatique et pancréatique, ainsi que pour les cancers gastriques, endométrial et rénal [16].

3. Pronostic des cancers au cours du diabète

Le pronostic des cancers est péjoratif au cours du diabète avec un excès de mortalité de 41% pour les comparativement aux patients non diabétiques [17]. La mortalité par cancer est trois fois plus élevée chez les patients DT2, même s'il existe une tendance à une réduction temporelle de cet excès de risque [18]. Ainsi, l'excès de mortalité par cancer pancréatique est de 30 à 40%, par cancer hépatique est deux fois plus élevée, de 15 à 30%, par cancer mammaire, 20 à 50% par cancer colorectal et de 30% par cancer endométrial de 30% [17,19]. Au cours du cancer du sein, l'excès de risque est plus élevé encore au cours des 5 premières années de la maladie [20,21]. Une différence notable de survie médiane est également objectivée estimée à 6 ans chez les patients diabétiques, alors qu'elle est de 11,3 ans chez les patients non diabétiques [22,23].

Les résultats concernant la mortalité par cancer au cours du DT1 sont plus nuancés. Le ratio standardisé de mortalité, selon les études varie de 1,73 à 12,96 comparativement à la population générale [18,24], tandis que d'autres travaux ne révèlent aucune différence [13,25,26]. Cependant, la comparaison entre ces études méthodologiquement différentes, menées sur des populations aux caractéristiques variables, avec un échantillonnage, et une durée de suivi différents est difficile.

Le diabète en général semble ainsi être un facteur pronostique important au cours du cancer. Plusieurs hypothèses ont été émises telles qu'une agressivité plus importante du cancer au cours du diabète, en lien avec une hyperinsulinémie et une insulino-résistance promotrices de croissance des cellules cancéreuses, une vulnérabilité plus grande avec des défenses moins effectives des patients qui cumulent souvent d'autres comorbidités, ou encore en raison des schémas thérapeutiques moins agressifs appliqués

chez certains patients diabétiques comparativement à la population cancéreuse non diabétique [9].

4. Le carcinome hépatocellulaire (CHC), première cause de mortalité au cours du diabète

Parmi les cancers associés au diabète, le CHC au pronostic globalement péjoratif, et pouvant s'avérer redoutable aux stades avancés de la maladie, en est l'un des plus fréquents. Le lien entre diabète et cancer a été signalé pour la première fois en 1986 par Lawson [27]. Cette étude cas-témoins a comparé des patients atteints de CHC à ceux atteints de tumeurs colorectales et de fractures fémorales, permettant de mettre en lumière la fréquence du diabète, 4 fois plus élevée dans le groupe de patients atteints de CHC [27]. Ce lien a ensuite été confirmé par d'autres études de cohorte [28,29].

Le CHC est également la première cause de décès par cancer chez le diabétique et représente le principal type de cancer hépatique. La survie médiane n'est que d'un an en Europe et en Chine, de 2,5 mois en Afrique subsaharienne [30]. L'excès de mortalité chez les patients diabétiques est de l'ordre 56% comparativement aux patients non diabétiques (risque relatif poolé (RRP): 1,56 ; IC 95% 1,30 – 1,87) [31]. Il est un facteur de mauvais pronostic [32]. Dans le monde, son incidence annuelle est en progression, avec environ 500 000 nouveaux cas, et aux USA une incidence de 7/100 000 habitants [31,33]. Le risque de CHC est doublé chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques, qu'il y ait ou non une hépatopathie préalable, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, et ce indépendamment de la consommation alcoolique et de l'infection à VHC [31]. L'ajustement sur d'autres facteurs confondants tels que l'obésité, la consommation éthylique et la bronchopneumopathie obstructive ne modifie pas non plus la force de cette association [12]. Le diabète, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) sont des facteurs étiologiques reconnus, en plus de ceux déjà identifiés que sont les infections hépatitiques virales C et B, la consommation d'alcool, l'exposition à l'aflatoxine, le tabagisme [30,31].

NAFLD, Diabète de type 2 et Carcinome hépatocellulaire

La NAFLD, définie par un contenu graisseux intra-hépatique, supérieur à 5-10% du poids hépatique, semble jouer un rôle important dans la pathogénie du CHC [34]. Elle est une maladie évolutive, englobant un spectre de phénotypes différents de pronostic variable : la stéatose hépatique bénigne (NAFL), la NASH, la fibrose, la cirrhose et le CHC.

Il est aujourd'hui considéré comme un facteur de risque indépendant de survenue de CHC [35].

En population générale, la NAFLD a une prévalence de 25% [36,37]. L'Obésité, le DT2, l'hypertension (HTA) et la dyslipidémie en sont les principaux facteurs étiopathogéniques associés [37,40]. Inversement, 70% des patients ayant une NAFLD ont un syndrome métabolique [36]. La NAFLD peut également être présente chez des sujets minces (5-8% des patients atteints de NAFLD), chez qui il est objectivé néanmoins un contenu graisseux viscéral élevé. Ces derniers partagent les mêmes anomalies métaboliques glucidique et lipidique observées chez les patients atteints de syndrome métabolique. Un génotype particulier de type PNPLA3 rs738409 GG leur est également associé [30].

La part contributive de la NAFLD dans le développement de CHC est en augmentation, notamment dans les pays développés, comptant pour 18 % des CHC [33]. Or, cette atteinte hépatique, souvent méconnue, est présente chez 57,6% des patients DT2 et 75% des obèses [38]. Selon une étude réalisée sur 1500 vétérans Américains, la multiplication du risque de CHC serait de 5 pour les patients ayant une NAFLD ou un syndrome métabolique [39].

La NASH, dont la prévalence est de 3 à 5% est une complication évolutive de la NAFLD de diagnostic histologique caractérisée par une inflammation, une ballonnisation et une stéatose hépatocytaires [37,40,41]. Elle reste stable pour un tiers à la moitié des patients, évolue vers une cirrhose pour 26 à 37% des patients, avec un risque de transformation ensuite en CHC pour 4 à 27% d'entre eux [42,43]. Cette séquence évolutive n'est cependant pas systématique, la survenue d'un CHC sans cirrhose préalable sur une NAFLD étant également possible [33,44]. Ceci a des implications cliniques importantes, car la NAFLD, de diagnostic histologique, est souvent silencieuse cliniquement ou associée à des perturbations mineures du bilan hépatique. La possible séquence d'évolution directe vers un CHC sans passage par le stade de cirrhose, et le pronostic sombre de cette affection en font toute la gravité. Ainsi, les patients diabétiques et/ou présentant un syndrome métabolique doivent faire l'objet d'une surveillance particulière pour le diagnostic de NAFLD mais aussi pour le dépistage du CHC. Un diagnostic au stade précoce ou très précoce selon la classification de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) permet d'envisager un traitement curatif. Il s'agit alors soit d'une tumeur unique ou 2 à 3 nodules de moins de 3 cm de diamètre, sans envahissement vasculaire, ni

autre signe associé au cancer, et avec une fonction hépatique préservée [45-47].

5. Facteurs communs entre Diabète et Cancer

Le rapport de consensus de l'Association Américaine du Diabète (ADA) et la Société Américaine du Cancer (ACS) ont établi en 2010 une classification des facteurs de risque (FDR) potentiels partagés par les deux affections. Ils sont classés en 3 groupes [48-49]:

- Les FDR non modifiables : ce sont l'âge (supérieur ou égal à 55-60 ans), le sexe (masculin), et l'ethnie (Risque plus élevé pour les Afro-Américains comparativement à la population Caucasienne).
- Des FDR modifiables : surpoids/obésité, l'alimentation, le niveau d'activité physique l'alcool et le tabagisme.
- Les liens biologiques détaillés dans la section ci-après à savoir l'hyperinsulinémie, l'insulinorésistance, l'hyperglycémie ainsi que l'inflammation chronique.

6. Liens physiopathologiques

Bien qu'une relation causale entre diabète et cancer soit suspectée, les liens biologiques qui unissent ces affections sont incomplètement démembrés et font l'objet de nombreuses recherches. La carcinogénèse est un processus complexe au cours duquel le diabète est susceptible d'interférer, et avoir ainsi un impact sur l'incidence, le type et le pronostic des cancers.

Au cours du DT2, il a été démontré dans des études expérimentales in vitro et chez l'animal que l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, l'insulinorésistance ainsi que l'augmentation de la production d'un facteur de croissance, l'insulin Growth Factor (IGF-1), et des cytokines inflammatoires participent dans la prolifération cellulaire tumorale et favorisent l'apparition de cancers, notamment au niveau hépatique [50,51].

6.1. Hyperinsulinémie et insulinorésistance

L'insuline agit selon deux voies de signalisation, l'une intervenant sur la régulation du métabolisme glucidique (voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-AKT/proteine kinase B (PKB) et l'autre, voie mitogénique, régule l'expression de certains gènes Ras-mitogen-activated protein kinase (MAPK) pour le contrôle de la croissance et la différenciation cellulaire[52] (**Figure 1**). Elle se fixe aux récepteurs à l'insuline (IR) qui appartiennent à la famille des tyrosines kinases et pour lesquels existent deux

isoformes A et B, ainsi que le récepteur à l'Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) [52]. L'activation de ces récepteurs peut être provoquée par l'insuline mais aussi par l'IGF1 et l'IGF2, initiant alors une cascade de réactions enzymatiques. L'isoforme B serait plutôt impliquée dans la cascade métabolique de l'insuline, tandis que l'isoforme A dont l'affinité pour l'IGF 2 est élevée stimule la mitogénèse en activant une enzyme clé impliquée dans le cycle cellulaire, l'ERK1/2 (MAPKs). Cette dernière permet la phosphorylation de protéines cytosoliques qui interviennent sur l'expression des gènes pour la croissance cellulaire [52]. Au cours du cancer, l'activation de l'isoforme A par l'IGF2 favorise la survie cellulaire, et l'invasivité des cellules cancéreuses. D'un autre côté, les récepteurs à l'IGF-1 sont susceptibles d'activer le processus de croissance cellulaire en stimulant la mitogénèse cellulaire [49, 53, 54].

Dans des modèles expérimentaux, la surexpression des IR est susceptible de favoriser des mutations génétiques. Il est par ailleurs établi que le taux de croissance de cultures cellulaires malignes est augmenté en présence d'insuline [55]. Dans un modèle animal, l'infusion d'insuline était associée à une accélération importante de la croissance tumorale maligne [56].

En présence d'une pathologie néoplasique, les cellules malignes surexpriment à la fois l'isoforme A des IR, mais aussi les récepteurs à l'IGF-1 [53,57]. L'exposition chronique à une hyperinsulinémie pourrait constituer une explication possible à l'incidence plus élevée et au pronostic plus sévère du cancer au cours du diabète. De plus, elle est associée à des taux circulants élevés d'IGF1 [53]. Au cours du DT2, la production insulinaire étant pancréatique, l'insulinémie est d'autant plus élevée au niveau du système porte, responsable d'une exposition importante des cellules hépatiques à des concentrations élevées d'insuline.

D'un autre côté, le DT2 se caractérise par un état d'insulinorésistance marqué, avec une hyperinsulinémie compensatoire. Les effets de cette insulinorésistance sur les voies de signalisation ont permis de révéler de façon intéressante que la voie métabolique (voie de la PI3K-AKT/PKB) était « déprimée » alors que la seconde voie Ras-MAPK ne l'était pas. Ainsi, l'hyperinsulinémie compensatoire accroît de manière importante ses effets sur la mitogénèse et la croissance tumorale [58].

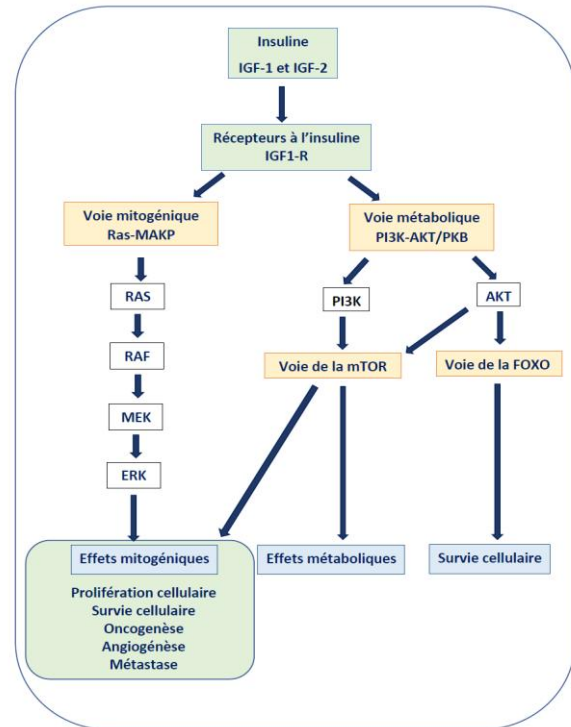


Figure 1 : Schéma représentatif des voies de signalisation de l'insuline via les récepteurs à l'insuline et les récepteurs de l'IGF-1, adapté de [9] et de [49]. AMPK: AMP activated protein kinase, IGF-1: Insulin Growth Factor-1, IGF-2: Insulin Growth Factor-2; IGF1-R: Insulin Growth Factor 1 Receptor, MAPK: mitogen-activated protein kinase, mTOR: mammalian target of rapamycin, PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase, PKB : protein kinase B.

6.2. Hyperglycémie, mémoire métabolique et épigénétique

a. Hyperglycémie, croissance tumorale et angiogénèse

La relation linéaire entre le niveau glycémique et le risque de survenue de cancer est établie, tel que démontré au cours du pré-diabète et du diabète [59]. Par ailleurs, le glucose constitue le principal substrat énergétique pour les cellules malignes [48]. Ceci a été démontré dès les années 1970 dans des modèles animaux, où l'infusion de glucose chez des rats atteints de carcinomes mammaires induits par 7,12-Dimethylbenza-anthracene est associée à une croissance tumorale 2,2 fois plus importante que celle observée chez les rats témoins [56]. L'hyperglycémie, reconnue pour induire les complications microvasculaires avec les phénomènes de néovascularisation au niveau rétinien, serait par ailleurs impliquée dans l'angiogénèse tumorale en induisant l'expression d'un micro ARN (miR-467).

Ce dernier empêcherait la transduction de la protéine anti-angiogénique thrombospondine 1, une protéine inhibitrice de l'angiogénèse, en séquestrant l'ARNm [55,60]. Inversement, l'administration d'un antagoniste de miR-467 in vivo sur un modèle murin de cancer mammaire, permet de prévenir l'angiogénèse observée en situation d'hyperglycémie [61].

b. Hyperglycémie et concept de mémoire métabolique

Le concept de mémoire glycémique incriminé dans le développement des complications micro- et macrovasculaires du diabète, constitue également aujourd'hui une piste sérieuse dans la compréhension des mécanismes impliqués dans l'augmentation du risque de cancer au cours du diabète [62]. L'exposition chronique à une hyperglycémie, un stress oxydatif, des produits de glycation avancés, et des facteurs inflammatoires peuvent en effet induire des modifications épigénétiques durables de l'expression des gènes des cellules sans modification de leur séquence acide désoxyribonucléique (ADN). Ce sont la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones (méthylation, acétylation), ainsi que les acides ribonucléiques (ARN) non-codants [63,64]. Ces modifications de l'épigénome, transmises de manière héréditaire d'une cellule mère à une cellule fille lors de la division cellulaire, persistent même après contrôle de l'état d'hyperglycémie, répondant ainsi à la définition du concept de mémoire métabolique. Elles intéressent notamment les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les cellules cardiaques et rétiniennes, avec pour conséquences de nombreuses complications vasculaires, sources de morbi-mortalité importantes [62] (**Figure 2**).

Ces mécanismes épigénétiques interviennent sur l'ouverture de la chromatine, dite alors euchromatine, pour permettre l'expression des facteurs de transcription grâce à l'accessibilité des zones régulatrices des gènes [65]. Dans une étude publiée en 2014, l'acétylation post-traductionnelle des histones a été comparée dans deux groupes de 30 patients issus de l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), groupe de traitement conventionnel versus traitement intensif. L'acétylation y est plus importante dans le groupe conventionnel. Cette acétylation est également positivement associée à l'HbA1c, confirmant que l'hyperglycémie chronique sous-tend sa survenue [66].

D'autres études centrées spécifiquement sur les anomalies du métabolisme glucidique corroborent

également cette association, plus particulièrement chez les femmes, pour les cancers du pancréas, endométrial, mammaire ainsi que pour le mélanome [59,67,68]. Ces anomalies épigénétiques, favorisées par l'état hyperglycémique, promouvraient ainsi l'expression de gènes oncogéniques ou annihileraient l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs, conduisant ainsi à une promotion des différentes phases d'initiation, de promotion et de progression tumorale de la carcinogénèse [69].

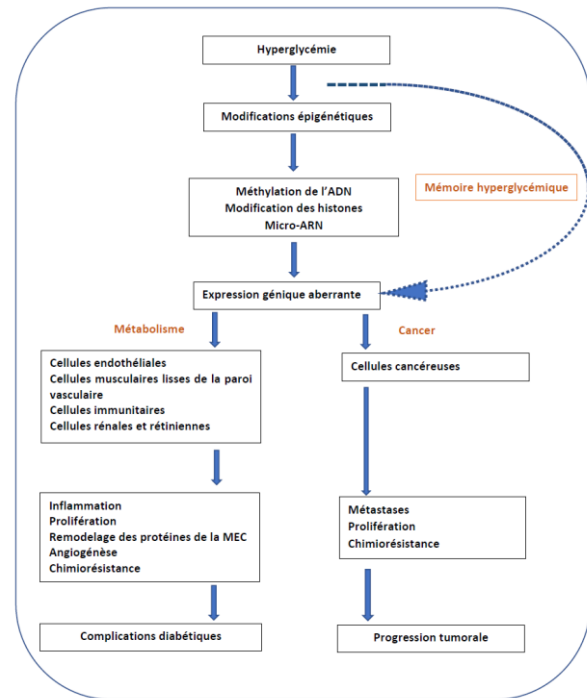


Figure 2 : Conséquences de la mémoire glycémique sur la cancérogénèse et les complications métaboliques du diabète. Tiré de [62]

ADN : Acide désoxyribonucléique ; ARN : Acide ribonucléique ; MEC : Matrice extra-cellulaire

6.3. Rôle de l'inflammation

L'hyperglycémie chronique induit la production de produits de la glycation avancés, de radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène, qui médient la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6, le Tumor Necrosis Factor α (TNF α), la cyclo-oxygénase 2. Cet environnement inflammatoire pro-oxydatif serait propice au développement tumoral malin en favorisant la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, la migration cellulaire métastatique, et la chimiorésistance [70,71].

Dès le 19^{ème} siècle, les travaux de Virchow établissaient un lien entre inflammation et survenue de cancers par l'observation faite que les lésions cancéreuses apparaissaient plus souvent sur les sites

d'une inflammation chronique qu'elle soit d'origine microbienne (bactérienne ou virale) ou auto-immune. Les mécanismes en sont aujourd'hui mieux connus, même si la preuve d'une inflammation chronique seule inductrice de cancer n'a pas encore été apportée [72]. Il n'en demeure pas moins que de nombreux arguments existent en faveur de cette théorie. L'inflammation à l'origine d'une prolifération cancéreuse, se caractérise notamment par une suppression de l'immunité anti-tumorale. Deux voies de l'inflammation « cancéreuse » sont décrites, l'une intrinsèque secondaire à des altérations génétiques, l'autre extrinsèque, dans laquelle une inflammation provoquée chronique pré-existante augmente le risque de néoplasie. Plusieurs travaux se sont intéressés à la séquence de production d'environnements pro-inflammatoires à partir d'oncogènes incriminés dans le développement de cancers humains tels que le RET, la voie de signalisation RAS-RAF et l'oncogène MYC [72]. Pour exemple, le réarrangement du gène RET du récepteur de la tyrosine kinase, faisant suite à une inversion ou à une translocation chromosomique, est relié de manière causale au carcinome papillaire de la thyroïde. Il induit sa fusion avec d'autres gènes et conduit à l'apparition d'un oncogène RET/PTC [72]. Ce dernier est à l'origine d'un programme traductionnel qui favorise l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et l'invasion tumorale, par production d'ARN messenger codant pour des facteurs de croissance cellulaire (CSF ; GM-CSF ; G-CSF) lesquels favorisent le recrutement et la survie des leucocytes; des chémokines pour le recrutement des monocytes et l'angiogenèse, des chémokines, des récepteurs de chémokines, des molécules d'adhésion favorisant l'invasion tumorale des ganglions lymphatiques, et des protéases telles que les métalloprotéases incriminées dans l'invasion et la dissémination tumorale maligne [73]. Ce programme passe par la transcription de facteurs clés tels que les facteurs nucléaires kappa B (Nuclear Factors-kB) impliqués dans l'immunité innée et l'inflammation [74], mais aussi l'activateur de la transcription de STAT 3 [75].

7. Impact des traitements antidiabétiques

L'arsenal thérapeutique du traitement du diabète s'est enrichi depuis la découverte de l'insuline en 1921, avec la metformine, les sulfonyles, les thiazolidinediones et plus récemment les agonistes des récepteurs du Glucagon Like Peptide 1 (GLP1-RA) et les inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase (DPP4-i), ainsi que les inhibiteurs du co-transporteur Na-Glucose (SGLT2-i).

7.1. Insulinothérapie

Les insulines exogènes, humaines et analogues, utilisées dans le traitement du DT1 et du DT2, ne semblent pas être associées à un risque supérieur à celui associé à l'insuline endogène. Les insulines analogues ont été l'objet de débats houleux suite à la mise en évidence d'effets mitogéniques in vitro notamment avec l'insuline glargine [76]. Cependant, ces effets ne sont pas reproduits in vivo, à l'appui d'études épidémiologiques à grande échelle, ce qui a permis de lever toute l'ambiguïté dans l'usage des insulines analogues [77-79].

Plusieurs études ont cependant signalé une augmentation significative du risque de CHC chez les patients diabétiques sous insulinothérapie, non confirmée cependant par d'autres [80].

7.2. Metformine

La metformine améliore l'insulino-sensibilité des tissus notamment au niveau hépatique et musculaire, et inhibe la production hépatique de glucose [81]. Des effets favorables in vitro et sur des modèles animaux sont rapportés avec la metformine dans la réduction du risque de cancer. De nombreuses études épidémiologiques vont également dans ce sens. La méta-analyse de De Censi publiée en 2009 rapporte une réduction 31% de l'incidence des cancers, dont les cancers pancréatique et hépatique [82]. Ces résultats sont cependant contrastés par d'autres travaux, notamment une autre méta-analyse réalisée à partir d'essais cliniques randomisés, et qui ne révèle aucune différence en termes d'incidence ni de pronostic des cancers chez les patients diabétiques sous metformine comparativement aux patients sous d'autres médicaments antidiabétiques [83]. Ces effets favorables ne sont pas non plus retrouvés dans deux essais cliniques randomisés comparant en monothérapie orale, la metformine, la rosiglitazone et les sulfonyles [84].

En ce qui concerne le CHC, les effets favorables de la metformine sur le risque de survenue de CHC chez les patients DT2 ont été souligné par plusieurs méta-analyses publiées successivement en 2013, 2016 et 2017 [85-89]. Plus récemment, une étude de propension menée sur une population DT2 taiwanaise a comparé 21 900 patients DT2 traités par vs 21 900 patients DT2 naïfs à la metformine, a confirmé la réduction globale du risque de CHC de 24% chez les patients sous metformine (HR 0,76 (0,67-0,85)), avec un effet favorable plus marqué selon la durée d'exposition (réduction du risque de 33% et de 63% respectivement pour une exposition comprise entre 26 mois et 57 mois, et pour une exposition de plus de 57mois) [90].

L'association de la metformine avec l'utilisation de statines et d'aspirine à dose anti-agrégante semble atténuer de manière plus importante ce risque. [35,89,91] Plusieurs mécanismes en faveur d'un effet anti-cancéreux de la metformine ont été mis à jour. Il est admis en effet que les effets anti-carcinologiques de la metformine passent entre autres par l'activation de la voie de l'AMP-Kinase (5'adenosine monophosphate-activated protein kinase) par la LKB1 (Liver Kinase B1), une protéine kinase suppressive de tumeur, ce qui permet la phosphorylation de protéines qui, à leur tour inhibent la voie de signalisation de mTOR [29]. Cette dernière est impliquée notamment dans régulation, la croissance et la prolifération cellulaires, via les voies Ras/ERK et PI-3K/AKT. La metformine, via son inhibition dans les cellules cancéreuses, entraîne donc une réduction de la synthèse protéique, un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules cancéreuses [29,92]. En inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire, la metformine empêche également la production d'espèces réactives de l'oxygène, et prévient la survenue d'altérations de l'ADN, de même qu'elle altère le métabolisme des cellules cancéreuses [93]. Une autre voie de l'effet anti-carcinologique de la metformine pourrait passer par une modification du micro-environnement tumoral via un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur de la metformine. Il est démontré *in vitro* que la metformine via l'activation d'AMPK inhibe le NF Kappa B et entraîne l'inhibition de la production de *tumor necrosis factor α* (TNF α), une puissante cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules endothéliales et les monocytes et qui intervient dans l'insulinorésistance et la carcinogenèse [94,95]. Au cours du CHC, le TNF α Elle aurait également un effet antimétastatique en inhibant la migration des cellules cancéreuses et leur potentiel invasif [96,97].

Toutes ces voies ont ouvert des perspectives de recherche intéressantes, avec une possible utilisation de la metformine comme un agent adjuvant des thérapies onco-médicales. Cependant, les essais cliniques réalisés à ce jour restent non concluants, et ne permettent pas encore de la proposer dans cette situation [98].

7.3. Les thiazolidinediones

Les thiazolidinediones sont des agonistes du PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ). Elles augmentent la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques et semblent globalement être neutre sur les cancers. Avec l'utilisation de la pioglitazone, risque semble réduit pour le cancer hépatique, de l'ordre de 35%, mais augmenté de 20% environ pour le cancer de la vessie [99]. L'excès de risque de cancer

de vessie a été signalé dans plusieurs études dont l'essai clinique PROactive [100-102]. Ceci a conduit au retrait de ce médicament dans plusieurs pays européens et à une mention spécifique de la part de la FDA en 2011 [103].

Des études menées plus spécifiquement sur le risque de survenue de cancers hépatiques révèlent une neutralité d'effet voire une réduction du risque, d'autant plus importante que la durée d'utilisation de ces médicaments est plus longue [80].

7.4. Les Sulfonylurées (SU) et Glinides

Les SU exercent leur effet antidiabétique via une stimulation de la production insulinaire endogène. Leur association au risque de développer un cancer est incertaine, certaines études établissant un lien positif mais non confirmé par d'autres. Les effets semblent cependant différents selon les molécules de cette même classe thérapeutique. Une réduction de l'incidence de cancer et de la mortalité est retrouvée avec le gliclazide, alors qu'il est augmenté pour le glibenclamide [104]. Très peu de données autour des Glinides sont disponibles. On ne retrouve pas de différence de risque de cancer comparativement à l'utilisation d'autres agents antidiabétiques, tels que l'insuline, la metformine ou les SU [105]. Cependant, il semblerait que le risque de CHC soit augmenté avec l'usage de cette classe médicamenteuse à l'appui d'études observationnelles récentes [80, 85].

7.5. Incrélines

Elles comprennent les GLP1-RA et les DPP4-i. En 2011, une analyse publiée par la Food and Drug Administration (FDA) Américaine alertait à propos d'une augmentation potentielle du risque de cancer du pancréas et du cancer médullaire de la thyroïde avec l'utilisation des GLP1-RA [106]. Ces doutes ont depuis été levés. Il n'est pas non plus rapporté d'augmentation du risque de cancer avec l'utilisation des DPP4 inhibiteurs [107]. Cependant, une vigilance doit être maintenue concernant les effets pro ou anti - carcinologiques potentiels de cette classe médicamenteuse, somme toute d'introduction assez récente.

7.6. Inhibiteurs du Na-Glucose co- transporteur (SGLT2-i)

Cette nouvelle classe thérapeutique agit entre autres effets en inhibant la réabsorption tubulaire rénale de glucose, provoquant ainsi une fuite urinaire de glucose et une normalisation de la glycémie. Les études précliniques réalisées chez l'animal sont plutôt rassurantes mais révèlent une augmentation du risque de cancers rénaux, testiculaires et surrénaliens avec la canagliflozine sur des modèles murins [108]. Ces effets ne sont pas retrouvés chez l'homme, cette

classe thérapeutique apparaissant comme neutre dans les études observationnelles [109]. Néanmoins, de nouvelles études avec un suivi prospectif longitudinal de longue durée sont nécessaires.

Conclusion

Le diabète est associé de manière indépendante à une augmentation du risque de cancer et à un pronostic plus sévère. En raison de la progression épidémiologique du diabète, notamment le DT2, il est attendu que la progression du CHC, au pronostic assez péjoratif, continue son ascension. Une relation causale du diabète avec le cancer est suspectée, à l'appui des perturbations métaboliques observées au cours du diabète et dont le lien avec la carcinogenèse est de mieux en mieux comprise. L'identification précise de ces liens pathogéniques pourrait ainsi permettre le développement de nouvelles applications pour des traitements anticancéreux ciblés.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. World Cancer Report 2008 [article online]. Boyle, P., Bernard, L. Eds. Cedex, France, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Available from <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/index.php> Accessed 1 April 2010.
2. Organization WH. NCD mortality and morbidity Accessed on 26th April 2020 at https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/.
3. Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M., Jamison, D.T., Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
4. Atlas du diabète de la FID - Huitième édition 2017. Bruxelles, Belgique : Fédération Internationale du Diabète; 2017. www.diabetesatlas.or.
5. Ben Abdelaziz, A., Melki, S., Nour, S., et al. Cancers in the Central Maghreb: epidemiology from 1990 to 2017 and trends in 2040. *Tunis Med*. 2019;97(6):739-770
6. Bouzbid, S., Aouras, H., Chettibi, K., Djeddi, H., Boukahil, L., Laouar, O. Incidence du cancer dans le département d'Annaba durant la période 2003–2009. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. 2014;62:S215

7. Maynard, G.D. A Statistical Study in Cancer Death-Rate. *Biometrika*. 1910; 7(3):276-04.
8. Greenwood, M., Wood, F. The Relation between the Cancer and Diabetes Death-rates. *J Hyg*. 1914;14(1):83-118.
9. Vigneri, P., Frasca, F., Sciacca, L., Pandini, G., Vigneri, R. Diabetes and cancer. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(4):1103-23.
10. Kasper, J.S., Giovannucci, E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*. 2006;15(11):2056-62.
11. Liu, X., Hemminki, K., Forsti, A., Sundquist, K., Sundquist, J., Ji, J. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives. *International journal of cancer*. 2015;137(4):903-10.
12. Atchison, E.A., Gridley, G., Carreon, J.D., Leitzmann, M.F., McGlynn, K.A. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *IJC*. 2011;128(3):635-43.
13. Swerdlow, A.J., Laing, S.P., Qiao, Z., Slater, S.D., Burden, A.C., Botha, J.L., et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *BJC*. 2005;92(11):2070-5.
14. Shu, X., Ji, J., Li, X., Sundquist, J., Sundquist, K., Hemminki, K. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetic medicine*. 2010;27(7):791-7.
15. Zendejdel, K., Nyren, O., Ostenson, C.G., Adami, H.O., Ekblom, A., Ye, W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *JNCI*. 2003;95(23):1797-800.
16. Carstensen, B., Read, S.H., Friis, S., Sund, R., Keskimaki, I., Svensson, A.M., et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2016;59(5):980-8.
17. Barone, B.B., Yeh, H.C., Snyder, C.F., Peairs, K.S., Stein, K.B., Derr, R.L., et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2754-64.
18. Weiderpass, E., Gridley, G., Nyrén, O., Pennello, G., Landström, A.S., Ekblom, A. Cause-specific mortality in a cohort of patients with diabetes mellitus: a population-based study in Sweden. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:802-9.
19. Tsilidis, K.K., Kasimis, J.C., Lopez, D.S., Ntzani, E.E., Ioannidis, J.P. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607.

20. Lipscombe, L.L., Goodwin, P.J., Zinman, B., McLaughlin, J.R., Hux, J.E. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast cancer Res Treat.* 2008;109(2):389-95.
21. Coughlin, S.S., Calle, E.E., Teras, L.R., Petrelli, J., Thun, M.J. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J epidemiol.* 2004;159(12):1160-7.
22. Meyerhardt, J.A., Catalano, P.J., Haller, D.G., Mayer, R.J., Macdonald, J.S., Benson, A.B., al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(3):433-40.
23. Larsson, S.C., Orsini, N., Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *JNCI.* 2005;97(22):1679-87.
24. Dawson, S.I., Willis, J., Florkowski, C.M., Scott, R.S. Cause-specific mortality in insulin-treated diabetic patients: a 20-year follow-up. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):16-23.
25. Soedamah-Muthu, S.S., Fuller, J.H., Mulnier, H.E., Raleigh, V.S., Lawrenson, R.A., Colhoun, H.M. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992–1999. *Diabetologia.* 2006;49(4):660-6.
26. Secrest, A.M., Becker, D.J., Kelsey, S.F., Laporte, R.E., Orchard, T.J. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(12): 3216-22.
27. Lawson, D.H., Gray, J.M., Mc Killop, C., Clarke, J., Lee, F.D., Patrick, R.S. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med.* 1986;61(234):945-55.
28. Adami, H.O., Chow, W.H., Nyrén, O., Berne, C., Linet, M.S., Ekbom, A., et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *JNCI.* 1996;88:1472-77.
29. Fujita, K., Iwama, H., Miyoshi, H., Tani, J., Oura, K., Tadokoro, T., et al. Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016;22(27):6100-13
30. Yang, J.D., Hainaut, P., Gores, G.J., Amadou, A., Plymoth, A., Roberts, L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature reviews Gastroenterol Hepatol* 2019;16(10):589-604.
31. Wang, C., Wang, X., Gong, G., Ben, Q., Qiu, W., Chen, Y., al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *IJC2012;130(7):1639-48.* Epub Epub 2011 Jul 28.
32. Wang, Y.G., Wang, P., Wang, B., Fu, Z.-J., Zhao, W.-J., Yan, S.-L. Diabetes Mellitus and Poorer Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e95485.
33. Yang, J.D., Ahmed Mohammed, H., Harmsen, W.S., Enders, F., Gores, G.J., Roberts, L.R. Recent Trends in the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Olmsted County, Minnesota: A US Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(8):742-48.
34. Lai, M.S., Hsieh, M.S., Chiu, Y.H., Chen, T.H. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology.* 2006;43(6):1295-302.
35. Donadon, V., Balbi, M., Dal Mas M., Casarin, P., Zanette, G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2010;30(5):750-58
36. Kotronen, A., Yki-Jarvinen, H., Mannisto, S., Saarikoski, L., Korpi-Hyovalti, E., Oksa, H. al. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease - two diseases of affluence associated with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the FIN-D2D survey. *BMC public health.* 2010;10:237.
37. Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
38. Younossi, Z.M., Otgonsuren, M., Henry, L., Venkatesan, C., Mishra, A., Erario, M., al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015;62(6):1723-30.
39. Mittal, S., El-Serag, H.B., Sada, Y.H., Kanwal, F., Duan, Z., Temple, S., al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol:* 2016;14(1):124-31.
40. Fabbrini, E., Sullivan, S., Klein, S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51:679-89.
41. Kleiner, D.E., Brunt, E.M., Van Natta, M., Behling, C., Contos, M.J., Cummings, O.W., et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
42. Starley, B.Q., Calcagno, C.J., Harrison, S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology.* 2010;51(5):1820-32.

43. Ratziu, V., Bonyhay, L., Di Martino, V., Charlotte, F., Cavallaro, L., Sayegh-Tainturier, M.H., al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35(6):1485-93.
44. Ertle, J., Dechene, A., Sowa, J.P., Penndorf, V., Herzer, K., Kaiser, G., al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *IJC*. 2011;128(10):2436-43.
45. Llovet, J.M., Brú, C., Bruix, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38
46. Soldera, J., Balbinot, S.S., Balbinot, R.A., Cavalcanti, A.G. Diagnostic and therapeutic approaches to hepatocellular carcinoma: understanding the Barcelona Clinic Liver Cancer Protocol. *Med Insights Gastroenterol*. 2016;9:67-71.
47. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236
48. Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergental, R.M., Gapstur, S.M., Habel, L.A., al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *Cancer J Clin* 2010;60(4):207-21
49. Wojciechowska, J., Krajewski, W., Bolanowski, M., Kręcicki, T., Zatoński, T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:263-75
50. Pollak, M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):915-28.
51. Singh, B., Smith, J.A., Axelrod, D.M., Ameri, P., Levitt, H., Danoff, A., 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 Res*. 2014;16(6):463.
52. Taniguchi, C.M., Emanuelli, B., Kahn, C.R.. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):85-96.
53. Vigneri, R., Goldfine, I.D., Frittitta, L. Insulin, insulin receptors, and cancer. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1365-76.
54. Khandwala, H.M., McCutcheon, I.E., Flyvbjerg, A., Friend, K.E.. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21: 215-244.
55. Sciacca, L., Vigneri, R., Tumminia, A., Frasca, F., Squatrito, S., Frittitta, L., al. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *NMCD*. 2013;23(9):808-15.
56. Heuson, J.C., Legros, N., Heimann, R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a) anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. *Cancer Res* 1972;32(2):233e8.
57. Frasca, F., Pandini, G., Scalia, P., Sciacca, L., Mineo, R., Costantino, A., al. Insulin Receptor Isoform A, a Newly Recognized, High-Affinity Insulin-Like Growth Factor II Receptor in Fetal and Cancer Cells. *Mol Cell Biol*. 1999;19(5):3278-88.
58. Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., Pendergrass, M., Patti, M.E., Pratipanawatr, T., al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105:311-20.
59. Stattin, P., Bjor, O., Ferrari, P., Lukanova, A., Lenner, P., Lindahl, B., al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes care*. 2007;30(3):561-7.
60. Blanc-Brude, O.P., Tedgui, A. Feeding sugar to tumors: with a supplement of miR? *JAHA* 2012;1(6):e006213.
61. Krukovets, I., Legerski, M., Sul, P., Stenina-Adognravi, O. Inhibition of hyperglycemia-induced angiogenesis and breast cancer tumor growth by systemic injection of microRNA-467 antagonist. *The FASEB Journal*. 2015;29(9):3726-36.
62. Lee, C., An, D., Park, J. Hyperglycemic memory in metabolism and cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(2):77-85.
63. Reddy, M.A., Zhang, E., Natarajan, R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia*. 2015;58(3):443-55.
64. Rajasekar, P., O'Neill, C.L., Eeles, L., Stitt, A.W., Medina, R.J. Epigenetic Changes in Endothelial Progenitors as a Possible Cellular Basis for Glycemic Memory in Diabetic Vascular Complications. *Journal of diabetes research*. 2015;2015:436879.
65. Raghuraman, S., Donkin, I., Versteyhe, S., Barres, R., Simar, D. The Emerging Role of Epigenetics in Inflammation and Immunometabolism. *TEM*. 2016;27(11):782-95.
66. Miao, F., Chen, Z., Genuth, S., Paterson, A., Zhang, L., Wu, X., al. Evaluating the Role of Epigenetic Histone Modifications in the Metabolic Memory of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2014;63(5):1748-62.
67. Jee, S.H., Ohrr, H., Sull, J.W., Yun, J.E., Ji, M., Samet, J.M. Fasting serum glucose level and

- cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005;293:194 - 202.
- 68.Rapp, K., Schroeder, J., Klenk, J., Ulmer, H., Concin, H., Diem, G., al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia*. 2006;49:945-52.
- 69.Hitchler, M.J., Domann, F.E. Metabolic defects provide a spark for the epigenetic switch in cancer. *Free Rad Biol Med*. 2009;47(2):115-27.
- 70.Duan, W., Shen, X., Lei, J., Xu, Q., Yu, Y., Li, R., al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *BioMed research international*. 2014;2014:461917.
- 71.Li, W., Zhang, X., Sang, H., Zhou, Y., Shang, C., Wang, Y., al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp & clinical cancer research : CR*. 2019;38(1):327.
- 72.Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
- 73.Borrello, M.G., Alberti, L., Fischer, A., Degl'innocenti, D., Ferrario, C., Gariboldi, M., al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(41):14825-30. Epub 2005/10/06.
- 74.Pikarsky, E., Porat, R.M., Stein, I., Abramovitch, R., Amit, S., Kasem, S., al. NF-kB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*. 2004;431(7007):461-6.
- 75.Kortylewski, M., Kujawski, M., Wang, T., Wei, S., Zhang, S., Pilon-Thomas, S., al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nature medicine*. 2005;11(12):1314-21.
- 76.Kurtzhals, P., Schäffer, L., Sørensen, A., Kristensen, C., Jonassen, I., Schmid, C., al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49(6):999-1005.
- 77.Hemkens, L.G., Grouven, U., Bender, R., Gunster, C., Gutschmidt, S., Selke, G.W., al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(9):1732-44.
- 78.Zib, I., Raskin, P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Met* 2006;8(6):611-20.
- 79.Home, P. Insulin therapy and cancer. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 2:S240-4.
80. Li, X., Wang, X., Gao, P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *BioMed Research international*. 2017;2017:5202684
81. Hundal, R., Krssak, M., Dufour, S., Laurent, D., Lebon, V., Chandramouli, V., al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:2063-69.
- 82.Decensi, A., Puntoni, M., Goodwin, P., Cazzaniga, M., Gennari A, Bonanni, B. al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(11):1451-61.
- 83.Stevens, R.J., Ali, R., Bankhead, C.R., Bethel, M.A., Cairns, B.J., Camisasca, R.P., al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia*. 2012;55(10):2593-603.
- 84.Home, P.D., Kahn, S.E., Jones, N.P., Noronha, D., Beck-Nielsen, H., Viberti, G., al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia*. 2010;53:1838-45.
85. Singh, S., Singh, P.P., Singh, A.G., Murad, M.H., Sanchez, W.. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:881-91.
86. Zhang, H., Gao, C., Fang, L., Zhao, H.C., Yao, S.K. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a metaanalysis. *ScandJ Gastroenterol*. 2013;48:78-87.
87. Lee, M.S., Hsu, C.C., Wahlqvist, M.L., Tsai, H.N., Chang, Y.H., Huang, Y.C. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer*. 2011;11:20.
88. Zhou, Y-Y., Zhu, G-Q., Liu, T., Zheng, J-N., Cheng, Z., Zou, T-T., al. Systematic review with network meta-analysis: antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:337-43.
89. Ma, S., Zheng, Y., Yanni, X., Pengcheng, Z., Hongzhuan, T. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine*. 2017;96:19(e6888).
90. Tseng, C.H. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2018;38:2018-27.
91. Iranshahya, M., Rezaeeb, R., Karimi, G. Hepatoprotective activity of metformin: A new mission for an old drug? *Eur J Pharmacol* 2019;850:1-7.
92. Zakikhani, M., Dowling, R., Fantus, I., Sonenberg, N., Pollak, M. Metformin is an AMP

- kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:10269-73.
93. Viollet, Foretz, M. Metformine et cancer. Du diabète au cancer : de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la metformine. *MMM*. 2011;5(1):29-37.
94. Hattori, Y., Suzuki, K., Hattori, S., Kasai, K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension*. 2006;47(6):1183-8.
95. Arai, M., Uchiba, M., Komura, H., Mizuochi, Y., Harada, N., Okajima, K. Metformin, an antidiabetic agent, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor-1 expression in human monocytes in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):206-13.
96. Hwang, Y.P., Jeong, H.G. 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. *Br J Pharmacol*. 2010;160(5):1195-211.
97. Loubière, C., Dirat, B., Tanti, J-F., Bost, F. New perspectives for metformin in cancer therapy. *Annales d'Endocrinologie*. 2013;74:130-6.
98. Ugwueze, C.V., Ogamba, O.J., Young, E.E., Onyenekwe, B.M., Ezeokpo, B.C. Metformin: A Possible Option in Cancer Chemotherapy. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2020;2020:7180923.
99. Bosetti, C., Rosato, V., Buniato, D., Zambon, A., La Vecchia, C., Corrao, G. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *The oncologist*. 2013;18(2):148-56.
100. Dormandy, J.A., Charbonnel, B., Eckland, D.J., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I.K., al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1279–1289.
101. Lewis, J.D., Ferrara, A., Peng, T., Hedderson, M., Bilker, W.B., Quesenberry, C.P., al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011;34:916–922.
102. Neumann, A., Weill, A., Ricordeau, P., Fagot, J. P., Alla, F., Allemand, H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012; 55:1953–1962.
103. U.S. Food and Drug Administration . 2011. FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer.
104. Hendriks, A.M., Schrijnders, D., Kleefstra, N., de Vries, E.G.E., Bilo, H.J.G., Jalving, M., al. Sulfonylurea derivatives and cancer, friend or foe? *Eur J Pharmacol*. 2019;861:172598.
105. Lutz, S.Z., Staiger, H., Fritsche, A., Haring, H.U. Antihyperglycaemic therapies and cancer risk. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(6):371-89.
106. Elashoff, M., Matveyenko, A.V., Gier, B., Elashoff, R., Butler, P.C. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-6.
107. Gokhale, M., Buse, J.B., Gray, C.L., Pate, V., Marquis, M.A., Stürmer, T. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diab Obes Met*. 2014;16(12):1247-56.
108. U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document, NDA 204042 Canagliflozin tablets. Advisory Committee Meeting: 2013.
109. Lin, H.W., Tseng, C.H. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:719578.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

1. REGLES DE PUBLICATION

L'Algerian Journal of Health Sciences (AJHS) est l'organe d'édition et d'information officiel de l'Agence Thématique de la Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS). Il s'agit d'une revue à accès libre en ligne, sans frais de soumission ou de publication et à Comité de lecture national et international. Elle publie des articles innovants, offrant une meilleure compréhension des progrès réalisés dans tous les domaines des Sciences de la Santé.

Les travaux soumis doivent être conformes aux instructions ci-dessous, qui sont en harmonie avec les normes de présentation des manuscrits proposées par le Comité International des Rédacteurs de Journaux Médicaux, également connu sous le nom de Groupe de Vancouver (*International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals. N Engl J Med* 1997;336:310–315).

Tout manuscrit adressé à l'AJHS doit être original, c'est-à-dire qu'en totalité ou dans ses parties essentielles, il ne doit pas avoir fait l'objet d'une publication préalable ni simultanée à la parution dans la revue.

Si des extraits d'autres travaux ou documents sous copyright sont inclus dans l'article, les auteurs doivent fournir une autorisation écrite émanant des détenteurs du copyright et citer les sources de la publication princeps dans l'article. Ces mesures doivent être prises pour éviter le plagiat.

Un contrôle par un logiciel anti-plagiat est systématiquement effectué pour toute soumission. Tout plagiat entraîne le rejet de l'article et la non-consideration de toute soumission ultérieure provenant de l'auteur.

Les travaux soumis à l'AJHS doivent être conformes aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki (*WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*”).

- 1 Toute reproduction partielle ou totale des résultats doit respecter les dispositions de la convention Creative Commons <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>
- 2 Les articles sont soumis en français, en anglais ou en arabe sous formats Word « .doc ou.docx » et PDF ; des fichiers modèles (prototypes) sont publiés sur le site web de la revue.
- 3 La soumission s'effectue exclusivement en ligne sur la plateforme ASJP Algerian Scientific Journal Platform en cliquant sur le lien: <https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/689>

2. TYPES DE MANUSCRITS

2.1 LETTRE A L'EDITEUR

Une lettre à l'éditeur permet soit de donner un avis sur un article déjà publié soit d'ouvrir un débat, soit de livrer une expérience personnelle. Sa parution, après accord du comité de lecture, se fait dans les délais les plus brefs. Le texte n'excède pas 1500 mots, un tableau et/ou une figure et 05 références.

Elle est signée par trois auteurs au plus et ne comprend qu'une adresse pour la correspondance.

2.2 ARTICLES ORIGINAUX

Il s'agit de tout article présentant des résultats originaux dans le cadre d'essais contrôlés randomisés, d'études d'intervention, d'études de dépistage et de diagnostic, d'études descriptives, d'analyses coût-efficacité, d'études cas-témoins ou encore d'enquêtes épidémiologiques...

Le corps de l'article comprend une introduction qui expose la problématique et les objectifs, Matériels et Méthodes, Résultats, Discussion, et Conclusion. Le texte ne doit pas excéder 4500 mots et comporter au maximum 04 tableaux, 04 figures/photos et 45 références au maximum.

2.3 REVUE GENERALE (Article de Revue)

Une revue générale est une synthèse critique des travaux publiés sur un thème donné et aboutissant à des propositions utiles et constructives. Ce n'est pas une simple énumération des travaux publiés dans la littérature. Elle doit être rédigée sans parti pris et sert pas à démontrer une hypothèse.

La rédaction d'une revue générale est soit demandée par le rédacteur en chef à un auteur, soit proposée par ce dernier. Dans cette éventualité, l'auteur doit prendre contact avec le rédacteur en chef avant de commencer la rédaction pour s'assurer auprès de lui que le sujet intéresse le comité de rédaction et qu'aucun travail similaire n'est en cours de publication. Une revue générale n'excède pas 5000 mots et peut aller jusqu'à 120 références.

2.4 MISE AU POINT

Une mise au point traite les développements récents sur un sujet d'actualité. Elle obéit aux mêmes instructions que celles de la revue générale dont elle diffère par son caractère moins exhaustif. Le texte ne doit pas excéder 3000 mots et 50 références.

2.5 CAS CLINIQUE

Il permet de publier une ou plusieurs observations originales et bien documentées, à valeur didactique et scientifique. Il comprend une courte introduction, l'observation réduite aux faits significatifs, une discussion et une conclusion. Le texte ne dépasse pas 2500 mots, un tableau et/ou une figure et 15 références au maximum.

3. PRESENTATION DU MANUSCRIT

3.1 TITRE, AUTEURS ET AFFILIATIONS

- Le titre doit être suffisamment explicite, reflétant en particulier les objectifs de l'étude, la population de l'étude et le lieu.
- Le titre doit être rédigé en français et en anglais.
- Pour les articles soumis en arabe, le titre doit être rédigé en arabe, en français et en anglais.
- Un titre court devra être fourni par l'auteur pour l'entête de l'article.
- Les noms complets des auteurs, adresses

électronique et affiliations de chacun des auteurs doivent être mentionnés.

- Préciser le nom et le numéro de téléphone et l'adresse e-mail de l'auteur correspondant à qui seront adressés les commentaires des reviewers et les tirés à part.
- Dans le cas où il y aurait deux auteurs principaux, les auteurs sont tenus de le mentionner.

3.2 RESUMES ET MOTS-CLES

Hormis la lettre à l'éditeur, chaque article devra comporter un résumé et des mots clés en français et en anglais. Pour les articles soumis en arabe, un résumé et des mots clés en arabe et en anglais sont requis.

Le résumé ne doit contenir aucune abréviation non définie ni référence.

- Pour les articles originaux, le résumé n'excède pas 300 mots ; il doit être structuré : Introduction, Matériels et Méthodes, Résultats, et Conclusion. 05 mots clés sont requis au maximum.
- Pour les revues générales et les mises au point, un résumé non structuré n'excédant pas 300 mots et 05 mots clés au maximum.
- Pour les cas cliniques, un résumé structuré : Introduction et observation n'excédant pas 200 mots et 05 mots clés au maximum.

3.3 TABLEAUX

Les tableaux doivent être numérotés en chiffres arabes et indexés dans le texte par ordre d'apparition entre parenthèses. Le titre est placé au-dessus du tableau et les notes explicatives éventuelles au-dessous.

3.4 FIGURES

Toutes les figures doivent être numérotées en chiffres arabes. Les chiffres doivent toujours être cités dans le texte dans un ordre numérique consécutif. Les parties des figures doivent être désignées par des lettres minuscules (a, b, c, etc.). Le titre est placé au-dessous de la figure et doit comporter une référence si la figure est extraite d'un autre travail publié.

3.5 ABREVIATIONS

Les abréviations dans le texte doivent être définies à la première mention et utilisées de manière cohérente par la suite. Dans les tableaux et les figures, les abréviations doivent être précisées en dessous des tableaux et des figures avec une police de 8.

3.6 REMERCIEMENTS

Les remerciements peuvent être mentionnés. Si des financements doivent être déclarés, les noms des organismes de financement doivent être précisés en entier.

3.7 CONFLITS D'INTERET

Les auteurs doivent déclarer tout lien d'intérêt en rapport avec leur travail de recherche. Un lien d'intérêts existe quand un auteur ou un coauteur a des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui sont susceptibles d'influencer ses jugements professionnels concernant une valeur essentielle.

3.8 REFERENCES


Dans le texte, les numéros de référence doivent être mis entre crochets [] et avant la ponctuation; par exemple [1], [1-3] ou [1,3].

Lorsque la référence comprend plusieurs auteurs, il convient de les citer tous.

Les références sont présentées selon le style APA comme indiqué ci-dessous :

1. Pour les articles originaux: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C.D. (année). Titre de l'article. *Nom abrégé du journal*, Volume, numéro:pp
2. Pour les chapitres de livres: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C.D. Titre du chapitre. Titre du livre; Editeur 1, A., Editeur 2, B., Eds.; Editeur: Lieu de Publication, Pays, année; Volume, p.
3. Pour les ouvrages: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C.D. Titre du livre; Editeur: Lieu de publication, Pays, année; pp
4. Pour les articles en pré-publication: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C. Titre de l'article non publié. Nom abrégé de la revue, stade de la publication (en cours de révision, accepté, sous presse).
5. Pour les travaux présentés lors de congrès: Auteur 1, A.B. (Université, Ville, Pays); Auteur 2, C. (Institut, Ville, Pays). Communication personnelle, année
6. Pour les présentations publiées sur des actes: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C.D., Auteur 3, E.F. Titre de la présentation. Acte du nom de la conférence, lieu de la conférence, pays, date de la conférence; Éditeur: ville, pays, année (si disponible); Numéro de l'abstract (facultatif), pagination (facultatif)
7. Pour les travaux de thèse: Auteur 1, A.B. Titre de la thèse. Nom de l'Université, année de soutenance. Titre du site. Disponible en ligne: URL (consulté le jour, mois, année)
8. Pour les travaux publiés sur des sites web: Adresse du site. Disponible online: URL (consulté le: jour, mois, année)

Adresse de l'ATRSS : Cité du Chercheur (Ex : IAP) Route
de l'Aéroport Ahmed Ben Bella, Es-Sénia, Oran, Algérie.
BP 1801/08-31000 Oran El M'Naouar.
Adresse électronique de l'ATRSS : AJHS@ATRSS.DZ
Site de l'AJHS : <https://ajhs.atrss.dz>



Volume 2 • Supplément 3 (2020) • (AJHS N°5) • ISSN : 2710-8082

Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé

Adresse : Cité du Chercheur (Ex : IAP) Route
de l'Aéroport Ahmed Ben Bella, Es-Sénia, Oran, Algérie.
BP 1801/08–31000 Oran El M'Naouar.

Email : AJHS@ATRSS.DZ

Site de l'AJHS : <https://ajhs.atrсс.dz>