

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre
et de l'Univers
Département de biologie



MÉMOIRE

Présenté par

Merad Boudia Nihel Meriem

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie moléculaire et cellulaire

Thème

Diabète et le risque du développement du cancer colorectal

Soutenu le 04/07/2021, devant le jury composé de :

Examineur	Dr. DENNOUNI Noria	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Dr. TABET-HELAL Sana	Maître de conférences B	Université de Tlemcen
Examineur	Dr. BENSMAN Nawel	Maître de conférences B	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

ملخص

مرض السكري وخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم
سرطان القولون والمستقيم من أكثر أنواع السرطان شيوعاً في العالم، وينتج عن سلسلة من التغيرات الجينية، بما في ذلك تنشيط الجينات المسرطنة وفقدان وظيفة الجينات الكابتة للورم.
مرض السكري هو اضطراب في التمثيل الغذائي يحدث عندما لا يستطيع الجسم إنتاج ما يكفي من الأنسولين، مما يؤدي إلى ارتفاع السكر في الدم بشكل ثابت.
تشير البيانات الوبائية إلى أن الأشخاص المصابين بداء السكري معرضون بشكل كبير لخطر الإصابة بالعديد من أشكال السرطان. تشمل الآليات المحتملة للارتباط المباشر بين مرض السكري والسرطان فرط أنسولين الدم وارتفاع السكر في الدم والالتهاب.
في هذا العمل، تم التحقيق في العلاقة بين النوعين 1 و2 من مرض السكري وخطر تطوير سرطان القولون والمستقيم.

في مرض السكري من النوع 2، أظهرت العديد من الدراسات أن الأشخاص المصابين بداء السكري لديهم تشخيص أقل ملاءمة لسرطان القولون والمستقيم.
وبالمثل، أظهر فرط أنسولين الدم في الدراسات قبل السريرية أنه يحفز نمو الخلايا في ظهارة الأمعاء والقولون للخلايا السرطانية. لسرطان القولون في الواقع، يبدو أن هناك ارتباطاً بين المستويات العالية من الجلوكوز أو الهيموجلوبين السكري والاستعداد والمستقيم.
الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، السكري، فرط أنسولين الدم.

Résumé

Diabète et le risque du développement du cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est parmi les cancers les plus fréquents dans le monde, il résulte d'une série de changements génétiques, notamment l'activation d'oncogènes et la perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeur.

Le diabète est un trouble métabolique qui se produit lorsque le corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline, conduisant à une hyperglycémie cohérente.

Des données épidémiologiques suggèrent que les personnes atteintes de diabète présentent un risque nettement plus élevé de contracter de nombreuses formes de cancer.

Les mécanismes possibles d'un lien direct entre le diabète et le cancer comprennent l'hyper insulinémie, l'hyperglycémie et l'inflammation.

Dans ce travail, la relation entre le diabète de types 1 et 2 et le risque du développement du CCR a été étudiée.

Au cours du diabète de type 2, plusieurs études ont montré que les personnes diabétiques présentent un diagnostic moins favorable du CCR.

De même, l'hyperinsulinémie présentait, dans des études précliniques, un effet stimulant sur la croissance cellulaire de l'épithélium intestinal et du côlon des cellules cancéreuses.

En effet, une association semble exister entre des niveaux élevés de glucose ou d'hémoglobine glyquée et la prédisposition au CCR.

Mots clés : cancer colorectal, diabète, hyperinsulinémie.

ABSTRACT

Diabetes and the risk of developing colorectal cancer

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. Its development is preceded by a series of genetic changes including oncogenes activation and tumor genes suppressors loss.

Diabetes is a metabolic disorder that occurs when the body cannot produce enough insulin, leading to consistent high blood sugar.

Epidemiological studies suggest that people with diabetes have a significantly higher risk of developing many forms of cancer.

Possible mechanisms for a direct link between diabetes and cancer include hyperinsulinemia, hyperglycemia and inflammation.

In this work, the relationship between type 1 and type 2 diabetes and the risk of developing CRC was studied.

Several studies have shown that people with type 2 diabetes have a less favorable diagnosis of CRC.

Similarly, hyperinsulinemia has been shown in preclinical studies to have a stimulatory effect on the growth of cancer cells in the intestinal epithelium and colon.

Indeed, an association seems to exist between high levels of glucose or glycated hemoglobin and the predisposition to CRC.

Keywords : colorectal cancer, diabetes, hyperinsulinemia.

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Allah qui m'a créé et m'avoir accordé la vie, la fore nécessaire afin de terminer ce travail et la capacité pour dépasser toute les difficultés.

Je tiens à remercier très chaleureusement mon encadreur Dr. Sana TABET-HELAL, maître de conférences de classe B au département de Biologie- Université Abou Bekr BELKAID- Tlemcen, d'avoir dirigé mes travaux avec disponibilité sans faible, une infinie bienveillance, pour sa profonde gentillesse et ces précieux conseils. Quelle trouve ici le témoignage de toute mon admiration, de mon profond respect et de ma très sincère gratitude.

Je remercie énormément tous les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail et de me consacrer du temps, en l'occurrence le professeur Dennouni-Medjati Noria (Université de Tlemcen) et Dr. Bensmain Nawal (Université de Tlemcen).

Dédicaces

A la mémoire de mon père avec le triste regret de ne pouvoir partager ce moment en sa compagnie.

Je dédie cette thèse à toute les personnes qui me sont chères, et tout particulièrement à ma mère Faizî, à mes frères Mohammed Anouar et Adel Younes, et ma sœur Yasmine Baya.

Je tiens aussi présenté mes dédicaces à mes amis Mengouchi douaa et Bouizem Fatima Zohra.

Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre 1: Revue de la littérature	4
1.1. Cancer en général.....	5
1.1. Définition.....	5
1.2. Progression tumoral.....	5
1.2.1. Phase d'initiation.....	5
1.2.2. Phase de promotion.....	5
1.2.3. Phase de progression.....	5
1.3. Mécanisme du développement tumoral.....	6
1.4. Cycle cellulaire et cancer.....	6
1.5. Apoptose et cancer.....	8
2. Cancer Colorectal	11
2.1. Généralité.....	11
2.2. Développement de cancer colorectal.....	12
2.3. Gènes suppresseur de tumeur du cancer colorectal.....	13
2.3.1. La polyposome adénomanteuse familiale.....	13
2.3.2. Syndrome de lynch.....	13
2.4. Voie de signalisation impliquée dans la progression tumorale	13
2.4.1. Voie TP53.....	15
2.4.2. Voie RAS/PAF/MAP Kinase.....	16
2.4.3. Voie MAPK/PI3K.....	16
2.5. Facteur de risque du cancer colorectal.....	16
2.5.1. Facteur environnementaux.....	17
2.5.1.1. Diabète.....	17
2.5.1.2. Consommation d'alcool.....	18
2.5.1.3. Tabagisme.....	18
2.5.1.4. Age et sexe.....	18
2.5.1.5. Obésité.....	18
2.5.1.6. Régime alimentaire et consommation de viande rouge	18
2.5.2. Facteurs génétique.....	19
2.6. Traitement du cancer colorectal.....	19
2.6.1. Chirurgie.....	19

2.6.2. Radiothérapie.....	21
2.6.3. Chimiothérapie.....	21
3. Diabète.....	23
3.1. Généralité.....	23
3.2. Traitement.....	23
3.3. Mécanisme potentiel de lien entre niveau glycémique et cancer.....	23
3.4. Influence du cancer sur le diabète.....	24
3.5. Diabète et cancer colorectal.....	25
Chapitre 2 : Etude comparative des travaux publiés.....	26
Chapitre 3 : Conclusion et Perspectives.....	32
Chapitre 4 : Références bibliographiques.....	35

Listes des figures:

Figure 1: Mécanismes du développement tumoral

Figure 2: La progression du cycle cellulaire dépend d'activation et d'inactivation séquentielle des complexes cycline/CDK

Figure 3: Représentation simplifiée de l'apoptose extrinsèque

Figure 4: Représentation simplifiée de l'apoptose intrinsèque

Figure 5: Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus répandus (y compris le CCR) en 2018 chez les deux sexes

Figure 6: Voies de signalisation impliquées dans les cellules cancéreuses ET processus cellulaires régulés

Figure 7: Modèle des voies de signalisation impliquées dans le CCR

Figure 8: Hypothèses émises pour expliquer le lien entre niveau glycémique et cancer

Liste des tableaux:

Tableau 1: Nouveaux cas et décès pour le CCR et pour tous les cancers combinés en 2018

Tableau 2: Types de colectomies du cancer

Tableau 3: Nature du traitement du cancer colorectal selon l'avancé de maladie

Tableau 4: Exemple de protocoles de chimiothérapie les plus communs pour le traitement du cancer colorectal

Tableau 5: Comparaison des travaux publiés sur le diabète au cours du cancer colorectal.

Liste d'abréviation:

ADO: Anti diabétiques oraux

CCR: Cancer colorectal

FU: 5- fluorouracil

GAP: GTPase Activating Factor

GDP: Guanosine -Di- Phosphate

GTP: Guanosine -Tri- Phosphate

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

IGF-1: Insulin - like factor

PAF: Polypose adénomanteuse familiale

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

Introduction

Introduction générale:

Le cancer est l'un des problèmes majeurs de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement, il est l'une des principales causes de mortalité au niveau du globe selon l'OMS (**Maamri., 2016**).

Le cancer colorectal (CCR) est le 3ème cancer le plus fréquemment diagnostiqué en termes d'incidence mondiale et le quatrième en termes de mortalité dans le monde (**Lopez et al., 2012**). L'incidence et la mortalité sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes dans la plupart des régions du monde (**Li et al., 2013**).

En Algérie, selon GLOBOCAN 2018, le CCR est classé en deuxième position, après le cancer du poumon, chez les hommes et après le cancer du sein chez les femmes (**Globocan., 2018**), et son incidence demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation (**Abderrahmane et al., 2015**).

Il résulte de l'accumulation de différentes altérations génétiques et épigénétiques ce qui conduit à la transformation de cellules épithéliales coliques saines en cellules malignes (**Tabet-Helal., 2020**).

Le diabète est défini comme une augmentation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie), et il associe plusieurs maladies de pathogenèse différente (troubles de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline) dans un véritable syndrome. L'hyperglycémie chronique est la principale cause d'apparition des complications dégénératives de la maladie diabétique, mais avec un traitement approprié, ces complications peuvent être évitées ou au moins retardées (**Liu et al., 2017**).

De plus de ses complications, le diabète peut préparer un terrain favorable pour l'appariation des maladies malignes.

Les mécanismes physiopathologiques du diabète, notamment la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie qui en résulte, sont tous associés au développement et à la progression du cancer (**Giovannucci et al., 2010**).

Bien que les effets du diabète sur le cancer colorectal fassent l'objet d'un débat, les méta-analyses montrent systématiquement que le diabète sucré (DS) est un facteur de

Introduction

risque indépendant pour le cancer colorectal et que les patients diabétiques atteints de cancer colorectal peuvent avoir de résultats moins bons que leurs homologues non diabétiques ; ces deux entités pathologiques partagent une panoplie de facteurs de risque communs (Mills et al., 2013).

Donc, il est apparu essentiel de mettre en évidence le lien entre le diabète de type 1 et 2 et le risque du développement du cancer colorectal.

Notre objectif, au départ, était d'étudier des dossiers des patients diabétiques atteints du cancer colorectal des deux sexes au niveau du Centre hospitalo-universitaire CHU de Tlemcen, et mettre en évidence le lien entre ces deux pathologies.

Cependant, vu la crise sanitaire causée par le virus Covid-19 les services du CHU Tlemcen demeurent non accessibles, ce qui nous a poussé d'effectuer des études comparatives entre plusieurs travaux scientifiques publiés sur le risque de développement du cancer colorectal en présence du diabète.

Ensemble, cette étude comparative nous permet de mieux comprendre l'impact du diabète et les voies de signalisation impliquées dans le déclenchement du cancer colorectal.

Revue de la littérature

1. Cancer en général:

1.1. Définition:

Le cancer est une maladie héréditaire liée à l'acquisition progressive de 5 à 10 mutations dans une seule cellule (**Stratton et al., 2009**). Ces mutations s'accumulent au cours de la vie par l'action combinée de facteurs génétiques héréditaires et agents mutagènes d'origine exogène ou endogène. Le processus conduisant à la formation d'une tumeur cancéreuse, est divisée en trois étapes: l'initiation, la promotion, et progression (**Oliveira et al., 2007**).

1.2. Progression tumoral:

1.2.1. Phase d'initiation:

L'initiation est due soit à une mutation ou un effet épigénétique, elle est généralement liée à la transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou à l'altération de la fonction d'un gène suppresseur de tumeur. Elle confère à la cellule la capacité de se multiplier de façon autonome, mais cette potentialité peut rester très longtemps inapparente car elle ne s'exprime que quand d'autres lésions sont apparues dans la cellule initiée au cours de la seconde étape (**Tubiana., 2009**).

1.2.2. Phase de promotion:

Cette phase début quand un « promoteur » stimule la prolifération des cellules (**Tubiana., 2009**). Elle provoque l'apparition d'un phénotype de cellule tumorale et n'a rien à voir avec le contrôle tissulaire. Cette étape s'accompagne d'une progression tumorale initiale, d'abord lente puis exponentielle. Des études expérimentales ont montré qu'après l'initiation, la formation de tumeurs est stimulée. Événements externes, tels qu'une blessure ou une inflammation, l'événement initial n'est pas tumorigène sans seconde perturbation environnementale (**Hubert et Abastado., 2014**).

1.2.3. Phase de progression:

Au cours de la troisième phase, des lésions précancéreuses continuent à grossir malgré l'absence de promotion puisque leur prolifération est devenue autonome. Des agents mutagènes, endogènes ou exogènes et des événements épigénétiques favorisent la survenue dans une des cellules des lésions précancéreuses de nouvelles capacités caractérisant un cancer invasif (**Tubiana., 2009**).

1.3. Mécanisme du développement tumoral:

Les tumeurs malignes ou cancers sont décrits comme étant monoclonaux, ce qui signifie que chaque tumeur provient d'une seule cellule. Le développement d'une

tumeur maligne à partir d'une cellule normale s'étale généralement sur une période considérable de notre vie. Une période aussi longue se reflète par exemple, par la différence entre l'âge au quel une personne commence à fumer et l'âge au quel le diagnostic de cancer du poumon est le plus souvent porté. La longue période de latence pour le cancer du poumon et presque toutes les pathologies malignes ne peut s'expliquer par une transition unique d'une cellule normale à une cellule cancéreuse. La tumeur est plutôt le résultat d'un processus évolutif mettant en jeu des générations successives de cellules qui tendent progressivement vers une prolifération cancéreuse (figure 1) (Foulds., 1969).

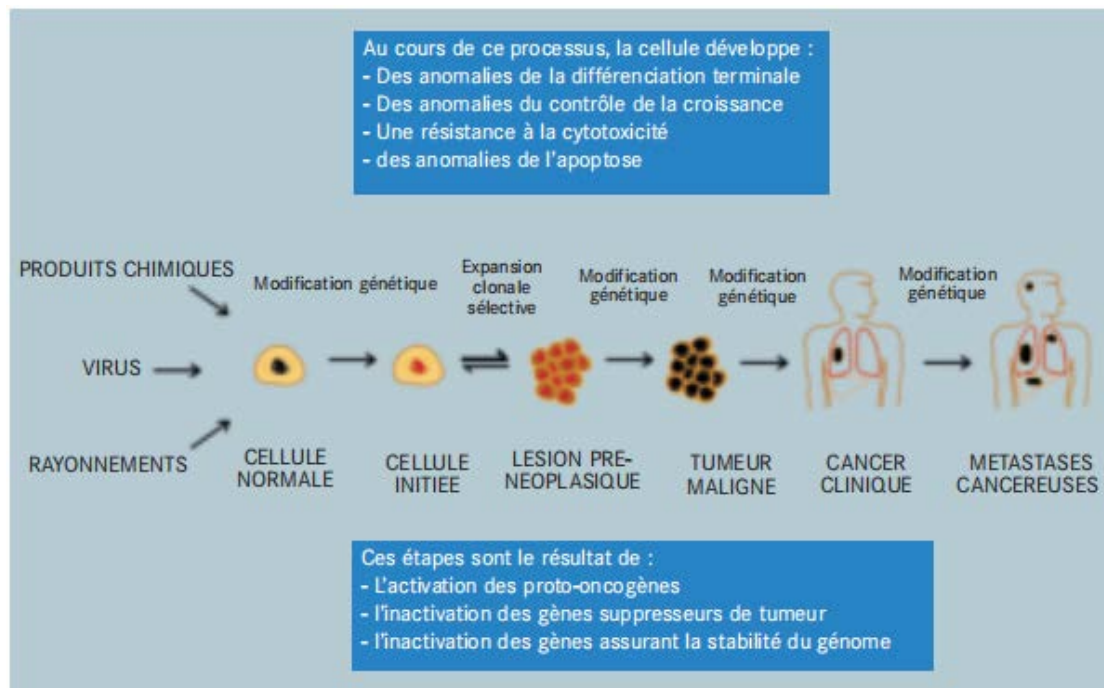


Figure 1: Mécanismes du développment tumoral (Valérie et al., 2004).

1.4. Cycle cellulaire et cancer :

Au cours des deux dernières décennies, une vaste étude a démontré la corrélation des troubles du cycle cellulaire dans les cancers humains. Les cellules tumorales s'accumulent en raison des mutations qui conduisent à des signaux mitotiques constitutifs et de mauvaises réponses aux contre-signaux. Les défauts liés au cycle cellulaire liés à la tumeur sont généralement des défauts liés au cycle cellulaire, qui sont des kinases dépendent de la cycline (CDK). Une CDK mal régulée peut induire à une prolifération anarchique et une instabilité génomique et chromosomique. Selon les modèles actuels, la CDK mammifère est essentielle pour conduire chaque phase du cycle cellulaire. De plus, la plupart des tumeurs d'instabilité génomique (GIN) peuvent provoquer d'autres mutations et une instabilité chromosomique. Ces

changements ne sont pas seulement dus à la prolifération, mais également à une sensibilité accrue à l'accumulation d'autres changements génétiques qui favorisent la progression tumorale (**Viallard et al., 2001**).

En outre, la plupart des tumeurs d'une instabilité génomique (GIN) conduisent à des mutations supplémentaires ainsi qu'à des instabilités chromosomiques. Ces altérations, prises ensemble, résultant non seulement d'un effet prolifératif mais aussi d'une sensibilité accrue à l'accumulation de d'autres modifications génétiques qui contribuent à la progression tumorale. Ces trois défauts du cycle cellulaire sont à la base d'une prolifération non planifiée et des anomalies de GIN et CIN. GIN et CIN induisent directement ou indirectement l'activité CDK par le biais d'une régulation indésirable de la kinase cycline-dépendante (CDK), qui nécessite la combinaison de sous-groupes régulateurs. La cycline est synthétisée et détruite à des moments précis du cycle cellulaire, les cellules humaines contiennent plusieurs locus codant pour la CDK et la cycline. Toutefois, un sous-ensemble du complexe CDK cycline est directement impliqué dans le cycle cellulaire. Ils comprennent trois CDK mésophase CDK2 CDK4 et CDK6, la CDK1 mitotique (également connu sous le nom de protéine 2 de contrôle de la division cellulaire (CDC2) et Dix cyclines, qui appartiennent à quatre groupes différents (cycline A, B, D et E) (**Malumbres and Barbacid., 2009**).

Les mutations liées à la tumeur provoquent généralement une dérégulation de certains complexes cyclines/CDK, conduisant à une prolifération ou à une réintroduction non planifiée dans le cycle cellulaire. Ces complexes cités en dernier pour entamer deux caractéristiques: la surveillance de la progression normale de l'ensemble du cycle cellulaire à travers des points de contrôle, qui peuvent détecter d'éventuels défauts, tels que la synthèse d'ADN et la séparation des chromosomes. L'activation de ces points de contrôle induit l'arrêt du cycle cellulaire et régule l'activité CDK. L'arrêt du cycle cellulaire peut réparer correctement ces défauts, ce qui les empêchera de se propager aux cellules filles finales. Les points de contrôle peuvent protéger les cellules de l'attaque continue d'agents génotoxiques exogènes ou endogènes et d'agents chimiques qui induisent divers changements dans la molécule (tels que des produits chimiques, des radicaux libres, des sous-produits métaboliques intracellulaires ou des traitements médicamenteux). Si la réparation échoue à Travers des points de contrôle ou des dommages excessifs à l'ADN ou des anomalies génétiques dans le mécanisme de réparation de l'ADN, ces changements seront détectés par le signal, ce qui entraînera éventuellement une inhibition des CDK et un

arrêt du cycle cellulaire, conduisant à la sénescence cellulaire ou à l'apoptose. Alternativement, l'accumulation de modifications de l'ADN peut conduire à la GIN, Ce qui peut conduire à une transformation cellulaire et oncogènes (figure 2) (Malumbres and Barbacid., 2009).

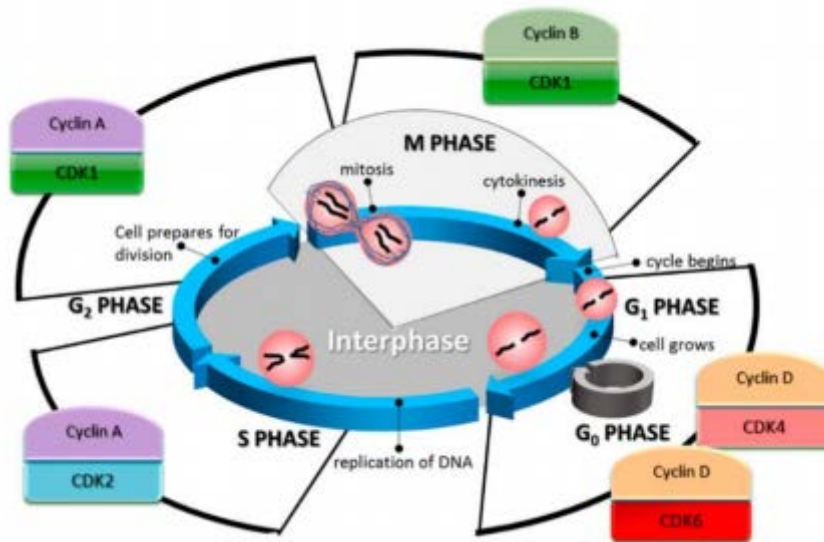


Figure 2: Progression du cycle cellulaire dépend de l'activation et de l'inactivation séquentielle des complexes cycline/CDK (García-Reyes et al., 2018).

1.5. Apoptose et cancer :

Le terme «apoptose» a été défini par John F. Kerr en 1972 (Kerr et al., 1972). IL décrit pour la première fois l'anomalie des cellules rondes dans plusieurs organes (utérus, prostate, et côlon) chez l'homme et le rat dans des conditions de développement normal ou de stress induit. IL a également mentionné l'existence de corps apoptotiques, c'est-à-dire de fragments de cellules plus ou moins ovales, denses et contenant parfois des résidus de noyau. Depuis la publication de ces travaux, le mécanisme à l'origine de l'apoptose et la compréhension de ce phénomène ont fait l'objet de nombreux travaux scientifiques en recherche fondamentale et clinique. Il apparaît donc que l'activation du clivage protéolytique par les cystéine protéases (protéases clivées par cystéine-aspartate) joue un rôle crucial dans la mise en place de ce processus (Arandjelovic et al., 2015).

En termes généraux et simplifiés, on peut distinguer: l'apoptose extrinsèque, qui fait référence à la mort induite par des signaux extracellulaires pour que des récepteurs transmembranaires spécifiques exercent leur activité (figure 3). IL peut être démarré par l'association de ligands tels que les ligands FAS (FASL ou CD95L), la

superfamille des ligands du TNF (Tumor Necrosis Factor) contenant du TNF α , et même des facteurs inducteurs d'apoptose liés au TNF (son acronyme est TRAIL), qui se lient à leurs récepteurs respectifs FAS, TNFR1 et TRAILR1-2 (**Wajant., 2002**). Lorsque la concentration de ligand est en dessous du seuil critique, des récepteurs dépendants (comme le récepteur de la nétrine) peuvent également induire une apoptose exogène (**Mehlen et Bredesen., 2011**).

L'activation des récepteurs FAS, TNFR ou TRAIL entraîne généralement la formation d'un complexe supramoléculaire appelé complexe de signalisation induisant la mort (DISC). Par conséquent, le domaine de mort intracellulaire (DD) de ces récepteurs recrute des protéines, tels que RIPK1 (RIP1), des protéines liées à Fas avec des domaines de mort, diverses iso formes de cFLIP aux propriétés pro régulatrices ou anti-apoptotiques, et les protéines anti-apoptotiques du Famille IAP. La construction de DISC peut être activée par clivage enzymatique de la caspase-8 (**Stupack., 2013**). La caspase-8 peut directement cliver l'effecteur apoptotique classique caspase-3 (cellules dites de type I). Dans d'autres cas (cellules dites de type II), la caspase 8 active le clivage du domaine d'interaction BH3 de la protéine Bib, entraînant la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe, la libération de son contenu (en particulier le cytochrome c) et le passage de La protéine APAF-1 assemble les corps apoptotiques, un autre complexe supramoléculaire qui clive la caspase-9. Une fois activée, la caspase-9 peut active la caspase-3 à son tour pour induire l'apoptose (Barnhart et al., 2003). Les récepteurs à la dépendance, comme UNC5B, DCC (Deleted in Colon Cancer) et le Patch Receptor, activent également l'apoptose via des adaptateurs cytoplasmiques (**Bialik and Kimchi., 2006 ; Guenebeaud et al., 2010**). Dans les cas de DCC et du Patches Récepteur, en l'absence de ligand, les récepteurs interagissent avec DRAL qui recrute alors la protéine TUCAN ou encore NLRP1 qui clive en retour la procaspase-9. Pour 12UNC5B, l'absence de nétrine-1, son ligand, provoquer l'assemblage d'un complexe comprenant la protéine phosphatase 2 A (PP2A) et la protéine Death Associated Protein Kinase 1 (DAPK-1). Cette interaction conduit à déphosphorylation de DAPK-1 révélant ainsi son activité proapoptotique par activation de la caspase-9.

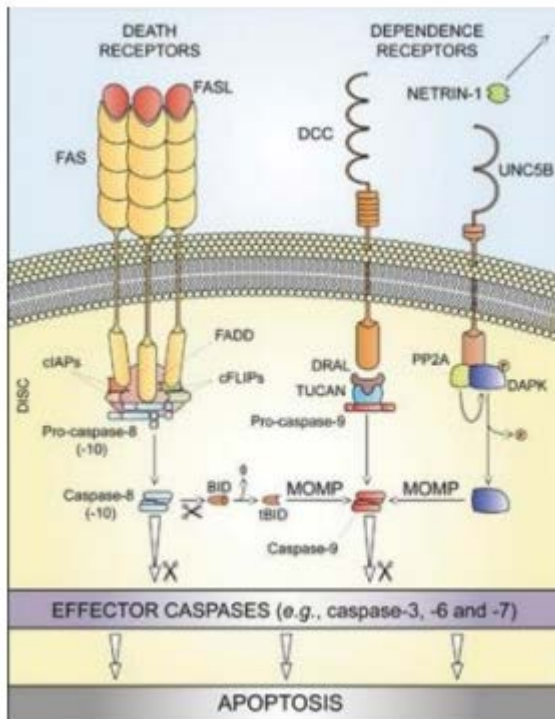


Figure 3: Représentation simplifiée de l'apoptose extrinsèque (Galluzzi et al., 2012).

Par exemple, l'apoptose intrinsèque est déclenchée par des facteurs de stress intracellulaires assez hétérogènes (figure 4), tels que des dommages à l'ADN, une augmentation de la concentration de calcium cytoplasmique et une accumulation de protéines mal repliées dans le reticulum endoplasmique. Ces signaux activent différentes voies intracellulaires, mais ils tendent tous vers les mitochondries, dont la perméabilité est principalement régulée par les protéines Bak et Bax appartenant à la famille Bcl-2 et les récepteurs des canaux anioniques voltage-dépendants (VDAC).

La perméabilité de la membrane mitochondriale a de nombreux effets néfastes sur les cellules: elle inhibe la production d'ATP, libère des protéines toxiques (comme le cytochrome c, AIF, SMAC, HTRA2, l'endonucléase G (ENDOG) et bloque la chaîne respiratoire, conduisant à la libération basée sur l'accumulation d'espèces oxygénées réactives (ROS). Comme mentionné ci-dessus, le cytochrome c est impliqué dans l'assemblage des corps apoptotiques, tandis que l'AIF et l'ENDOG migrent vers le noyau pour fragmenter l'ADN indépendamment des caspases (Joza et al., 2001). De leur côté, SMAC et HTRA2 vont inhiber les molécules d'IAP aux propriétés anti-apoptotiques, et finalement agir comme catalyseurs en favorisant l'activation des caspases effectrices (Chai et al., 2000).

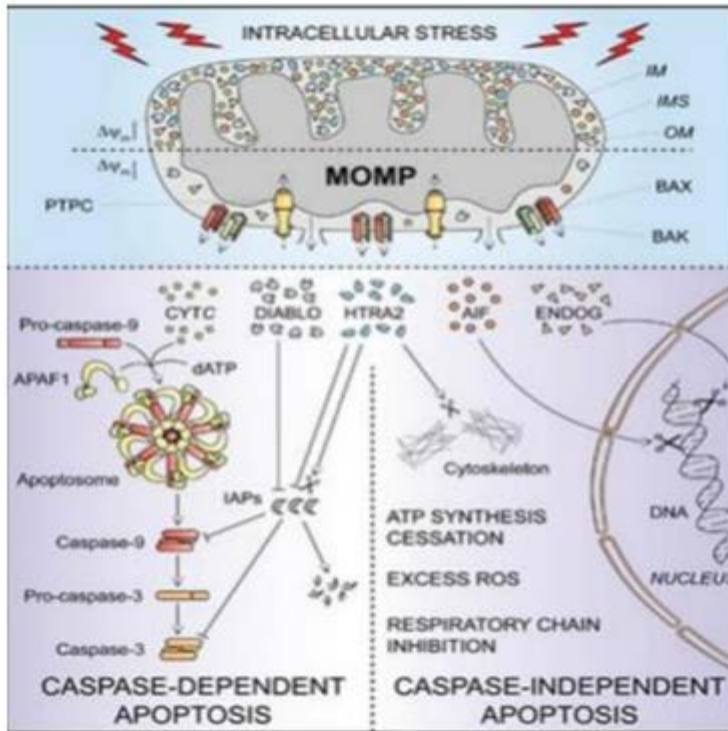


Figure 4: Représentation simplifiée de l'apoptose intrinsèque (Galluzzi et al., 2012).

2. Cancer colorectal:

2.1. Généralités :

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent, il est classé en 4ème position en termes de mortalité dans le monde. Avec un taux plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes (Zhu et al., 2017). En Algérie le CCR représente la seconde cause de mortalité après le cancer du poumon; ainsi l'accumulation de différentes altération génétiques et épi génétiques conduit à la transformation de cellules épithéliales du colon saines. il peut se développer par une série de changements génétiques qui ont géré la transition de l'épithélium colorectal normal (Tabet-Helal., 2020). Bien que chez nous l'incidence est encore plus faible par rapport aux pays développés, (on est en constante augmentation) (Abderrahmane et al., 2015). Selon les données et les estimations de GLOBOCAN 2018, environ 18,1 millions nouveaux cas dans le monde et 9,6 millions décès sont liés au cancer (tous types de cancers), et En 2018, il y en a plus de 1,8 million de nouveaux cas de CCR et 881000 décès, avec un taux de mortalité de 1/10 (tableau1) (Bray et al., 2018).

Tableau 1: Nouveaux cas et décès pour le CCR et pour tous les cancers combinés en 2018 (Bray et al., 2018).

Type du cancer	Nombre de nouveaux cas	Nombre de décès
Colon	1,096,601 (6.1%)	551,269 (5.8%)
Rectum	704,376 (3.9%)	310,394 (3.2%)
Tous les types du cancer	18,078,957	9,555,027

Globalement, le CCR occupe le troisième rang en termes d'incidence, et le deuxième en termes de mortalité chez les deux sexes (figure 5) (Bray et al., 2018).

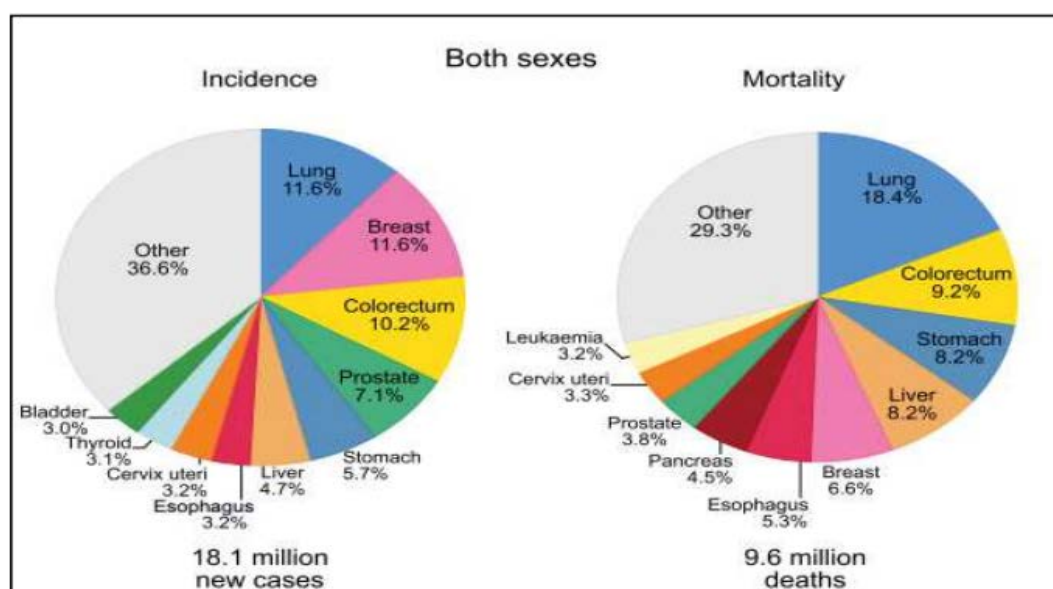


Figure 5: Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus répandus (y compris le CCR) en 2018 chez les deux sexes (Bray et al., 2018).

2.2. Développement du cancer colorectal:

Le CCR comprend le cancer du côlon et le cancer rectal. Il survient dans la plupart des cas (96%) dans les glandes muqueuses de l'intestin: ce sont des adénocarcinomes. Dans 80% des cas, le CCR se développe à partir de polypes adénomateux préexistants. Les polypes sont des tumeurs bénignes qui peuvent évoluer progressivement en tumeurs transformation maligne de la séquence adénome-carcinome environ 5% des polypes (Midgley and Kerr., 1999).

Le développement du cancer colorectal de l'adénome au carcinome peut durer plusieurs décennies. Les cancers émergent à la suite d'une accumulation d'altérations

génétiques. Ces altérations permettent la croissance de cellules néoplasiques au phénotype caractéristique tel que celui décrit par le scientifique Weinberg (**Hanahan and Weinberg., 2000**). Les scientifiques Vogelstein et Fearon, quant à eux, ont proposé un modèle décrivant l'évolution de la tumorigenèse des cellules colorectales, initiée par la mutation sur le gène de APC (Adenomatous Polyposis Coli) puis amplifiée par les mutations sur les gènes de K-Ras et p53 (**Vogelstein et al., 1989**). L'activité de la télomérase est généralement absente dans les cellules somatiques humaines alors que dans 90% des cellules tumorales, l'activation de la télomérase empêche le raccourcissement des télomères et permet ainsi une capacité de réplication illimitée (**de Lange and DePinho., 1999**).

2.3. Gènes suppresseur de tumeur du cancer colorectal:

2.3.1. La polypose adénomateuse familiale:

La polypose adénomateuse familiale (FAP) est la plus célèbre la susceptibilité génétique du cancer colorectal représente environ 0.5% de tous les CCR (**Fearon., 2011**). FAP est défini comme une polypose (il y a 100 à 1000 polypes) le gros intestin d'au moins un membre de la famille. En l'absence de traitement chirurgical polypes tous les patients atteints de PAF classique développeront inévitablement un cancer le gros intestin (**Galiatsatos et Foulkes., 2006**). Le syndrome est causé par des mutations germinales chez les bactéries. Gènes suppresseur de tumeur APC (**Galiatsatos and Foulkes, 2006**), il est transmis à la progéniture un modèle d'hérédité autosomique dominant, mais jusqu'à 25%. Des cas de PAF sont attribuables à les nouvelles cellules germinales ne sont donc pas héritées. Après dans d'autres endroits, il existe également des formes atténuées de PAF, et le nombre de polypes est variable l'adénome est inférieur à 100, par la suite l'emplacement de la mutation du gène APC est comparé à gravité des polypes du colon et risque de CCR (**Nieuwenhuis et Vasen., 2007**).

2.3.2. Syndrome de Lynch:

Cancer colorectal héréditaire sans polypose, le cancer (HNPCC), également connu sous le nom de syndrome de Lynch, est le plus courant susceptibilité génétique au cancer colorectal; le HNPCC représente 2 à 4% de tous les CCR (**Hampel et al., 2008**). Ce syndrome HNPCC a été décrit pour la première fois par le scientifique Warthin en 1913, puis La recherche effectuée par Lynch en 1966 (**Lynch et al., 1966**) répond aux normes d'Amsterdam Il a été proposé par l'International HNPCC

Syndrome Association en 1990 (Vasen et al., 1991). Ces normes ont été modifiées en 1998 (Vasen et al., 1999) pour inclure le profil tumoral du syndrome HNPCC.

2.4. Voie de signalisation impliquée dans la progression tumorale:

L'ensemble des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs identifiés dans les cancers participe à des voies de signalisation qui sont perturbées lors du processus tumoral. Plus précisément, une analyse des mutations « conductrices » dans plusieurs types de tumeurs (côlon, poumons, mélanome, pancréas, sein, leucémie, etc...) a montré que toutes ces mutations survenaient dans des gènes impliqués dans un nombre restreint de voies de signalisation bien connues. Les gènes mutés sont ainsi impliqués dans une ou plusieurs des 12 voies de signalisation répertoriées dans la (figure 6). Dans le cancer colorectal, les voies de signalisation Wnt/APC, PI3K, MAPK-RAS et TGF sont particulièrement concernées et nombre de leurs acteurs présentent des altérations génétiques (figure 7). De plus, les 12 voies de signalisation mises en évidence peuvent elles-mêmes être associées à trois catégories d'avantages apportés à la cellule tumorale: - le destin cellulaire - la survie et -le maintien du génome (figure 6) (Vogelstein et al., 2013).



Figure 6: Voies de signalisation impliquées dans les cellules cancéreuses et processus cellulaires régulés (Vogelstein et al., 2013).

Toutes les mutations conductrices mises en évidence dans l'étude de Vogelstein peuvent être répertoriées dans une ou plusieurs des 12 voies de signalisation placées dans le cercle du milieu. Ces mutations confèrent aux cellules tumorales un avantage sélectif de croissance. Les 12 voies de signalisation peuvent elles-mêmes être

organisées en trois processus cellulaires, représentés dans le cercle extérieur (Vogelstein et al., 2013)

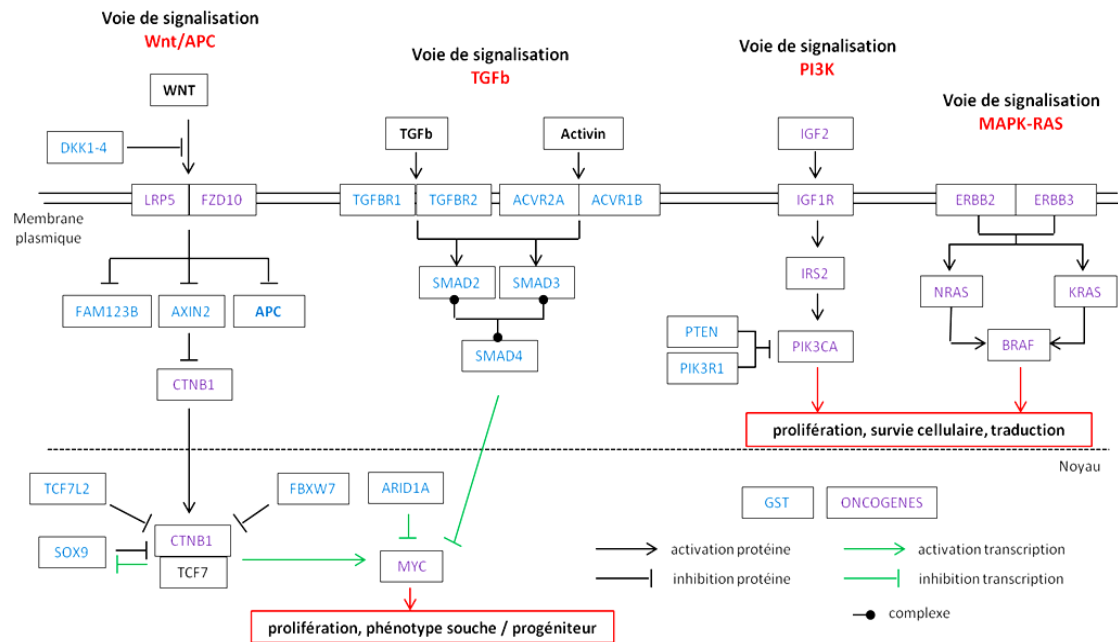


Figure 7: Modèle des voies de signalisation impliquées dans le CCR, d'après Cancer Genome Atlas Network, Nature (2012).

Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs exercent leurs fonctions au sein d'un nombre restreint des voies de signalisation. Dans le cancer colorectal, les principales voies de signalisation altérées sont les voies Wnt/APC, TGF, PI3K et MAPK-RAS. Tous les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs de ce modèle ne sont pas dérégulés dans une même tumeur mais ils ont tous été montrés pour d'être dans une proportion non négligeable de CCRs.

2.4.1. Voie TP53:

Le gène suppresseur de tumeur TP53 code une protéine composée de 393 acides aminés. Le rôle de la protéine TP53 est double. D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S, en induisant la transcription du gène CIP/WAF1 lors de lésions de l'ADN, afin de permettre la réparation de ces lésions avant la division cellulaire. D'autre part, elle induit la transcription du gène pro

apoptotique B

car les lésions de l'ADN sont trop importantes pour être réparées. La protéine TP53 joue aussi le rôle du gardien du génome (Lièvre., 2004). L'altération du gène TP53 serait au centre de la transformation maligne d'une cellule en autorisant la survenue d'altérations génétiques multiples; notamment à type de délétion ou d'amplification. Les mutations du gène TP53 sont significativement moins fréquentes dans les cancers

colorectaux de phénotype MSI+. En effet les mutations du gène Bax est gène cible de phénotype MSI+ par une mutation sur séquence répétée codante de 8 guanines avec décalage du cadre de lecture du gène par insertion ou délétion d'une guanine sur cette séquence, présentes dans 30 à 50 % des cancers colorectaux (**Rampino et al., 1997**).

2.4.2. Voie RAS/PAF/MAP Kinase:

Les protéines RAS appartiennent à la classe des molécules qui ont pour fonction la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. En effet, les protéines RAS jouent un rôle d'interrupteur au sein des voies de signalisation et oscillent entre un état actif où elles sont liées au GTP (Guanosine Triphosphate) et un état inactif où elles sont liées au GDP (Guanosine

-Di- Phosphate).

des protéines RAS normales ou mutées survient lors du remplacement du GDP par le GTP et inversement leur inactivation est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP catalysée par la protéine RAS elle

-même et par le

Activating Factor). Les gènes KRAS sont parmi les altérations le plus précoces au cours de CCR. Cette activation des mutations du gène KRAS sont des mutations non sens affectant dans 80 % des cas le codon 12 et 13 et plus rarement le codon 61 ou autres. Dans environ 40 % des cancers colorectaux ; la mutation ponctuelle du gène BRAF2 a été décrite dans environ 20 % des cancers colorectaux (**Laurent., 2004**).

2.4.3. Voies de signalisation MAPK/PI3K:

Les voies MAPK et PI3K sont toutes deux impliquées dans la prolifération cellulaire et la survie. Les modifications affectant ces voies conférant donc des avantages proliférations aux cellules tumorales. Les mutations KRAS, BRAF et PIK3CA (PI3K) (Chen et al., 2014; Li et al., 2015), les inhibiteurs de la voie PI3K se sont avérés plus efficaces pour le traitement du CCR. De nouvelles combinaisons avec des inhibiteurs de la voie MAPK et PI3K sont nécessaires dans les tumeurs avec KRAS ou BRAF mutés, au CCR qui sont exclusives. Néanmoins, les mutations de PIK3CA sont associées à un pire pronostic lorsqu'elles sont accompagnées de mutations de KRAS. En outre, la présence de PTEN, qui régule négativement la voie PI3K, dans les tumeurs primitives est significativement liée à un risque de décès accru et à une survie médiocre en métastase (**Mármol et al., 2017**).

2.5. Facteurs de risque du cancer colorectal:

En termes de morbidité et d'incidence, le cancer colorectal est le 3^{ème} cancer le plus répandu dans le monde. 4^{ème} Classé en mortalité (**Ferlay et al., 2010**). L'incidence la plus élevée est peut être trouvée en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Canada, aux États-Unis et dans plusieurs pays / régions Européens dont la France. Les pays ayant le taux d'incidence le plus bas sont la Chine et l'Inde Et certaines parties de l'Afrique et de l'Amérique du Sud (Boyle et Langman., 2000). En Europe dans le nord et l'ouest des États-Unis, l'incidence du CCR s'est stabilisée et est même en baisse. (**Siegel et al., 2012**). Cette réduction est principalement due au programme de dépistage amélioré de la détection des polypes précancéreux. Outre les facteurs génétiques, les principaux facteurs de risque qui y sont associés, l'évolution du cancer colorectal est:

- l'âge: le taux de détection moyen en France est de 70 ans et les hommes de 73 ans.
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn et colite ulcéreuse Bleeding) (**Itzkowitz et Yio., 2004**).
- Style de vie (régime alimentaire, mode de vie sédentaire). Cancer colorectal et Mode de vie occidental. Consommation de viande rouge et d'alcool, fumage et le surpoids est un facteur de risque de CCR. D'autre part, l'exercice physique montre protection. Les fibres, l'ail, le lait et le calcium semblent également avoir protection (**Chan et Giovannucci., 2010**).

2.5.1. Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux sont liés au cancer sporadique, représentant environ 83% de tous les cas de CCR. Chez ces patients, l'impact environnemental détecté était de 30%. Dans 28% d'entre eux, le cancer est lié à des mutations épigénétiques (comme les gènes de réparation de l'ADN), et les 25% restants ont des antécédents familiaux positifs (**Witold et al., 2018**).

2.5.1.1. Diabète:

Un grand nombre d'études ont fourni des preuves profondes que les patients diabétiques ont un risque significativement plus élevé de CCR. La metformine a été recommandée comme première ligne de traitement oral pour le Diabète Type 2. Certains chercheurs ont montré qu'il pouvait réduire le risque d'adénome colorectal et de cancer, mais d'autres études ont montré qu'il n'y a pas de relation entre la

metformine et l'adénome colorectal ou le CCR. Par conséquent, les résultats sont toujours incohérents (**Jung et al., 2017; Liu et al., 2017; Witold et al., 2018**).

2.5.1.2. Consommation d'alcool:

La consommation d'alcool peut être un facteur de risque pour les polypes colorectaux, mais le mécanisme par lequel elle peut affecter ce risque n'est pas clair. Les données de la Nurses Health Study (une étude de cohorte prospective) de 1984 à 2012, répétées tous les quatre ans, l'étude a montré que les femmes qui boivent au moins 30 grammes d'alcool par jour ont 1,8 fois plus de polypes que le côlon distal et le rectum. Dans ces moins de consommation (**Mostofsky et al., 2016; Oines et al., 2017**).

2.5.1.3. Tabagisme:

Selon la littérature, les fumeurs ont un risque accru de CCR et le taux de mortalité par CCR dans ce groupe est 25% plus élevé que celui des non-fumeurs (**Witold et al., 2018**). Le tabac contient des cancérogènes, dont on pense qu'ils causent des dommages génétiques irréversibles à la muqueuse du gros intestin, conduisant à la formation de polypes colorectaux. L'association entre le tabagisme et le risque de polype est la plus évidente. Les fumeurs ont au moins 2 à 3 fois plus de risque de polype (**Oines et al., 2017**).

2.5.1.4. Age et sexe:

À partir de 50 ans, le risque de CCR augmente progressivement, et l'incidence entre les sexes est faible et proche, mais avec l'âge, les hommes sont plus rapides que les femmes (**Manceau et al., 2014**).

2.5.1.5. Obésité:

Un mode de vie sédentaire est également lié à l'obésité, qui est un autre facteur de risque majeur de CCR. Il est à noter que ce risque accru est lié à la prise alimentaire et à l'augmentation des niveaux de tissu adipeux viscéral, le tissu adipeux viscéral est un composant hormonal actif de la graisse corporelle totale, qui peut favoriser le développement du CCR en sécrétant des cytokines, Résistance à l'insuline et régulation des enzymes métaboliques, telles que adiponectine ou lectine (**Mármol et al., 2017**).

2.5.1.6. Régime alimentaire et consommation de viande rouge:

Des études ont montré qu'une consommation accrue de viande rouge et transformée augmente le risque de CCR d'environ 20%. L'adénome colorectal a également des données similaires, suggérant qu'il est en effet La consommation de viande rouge est l'un des principaux facteurs de risque d'évolution du CCR (**Niederreiter et al., 2018**).

2.5.2. Facteurs génétiques:

L'adénome colorectal a également des données similaires, suggérant qu'il est en effet La consommation de viande rouge est l'un des principaux facteurs de risque d'évolution du CCR (**Ben et al., 2014**).

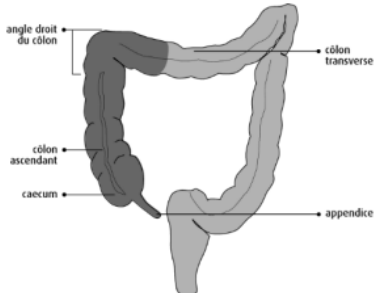
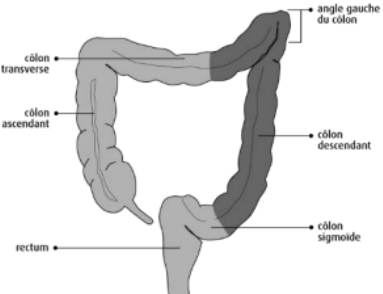
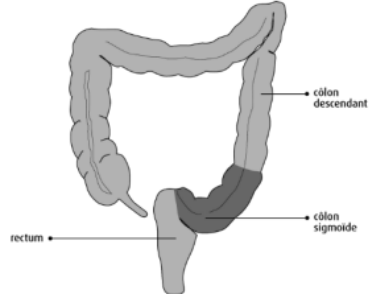
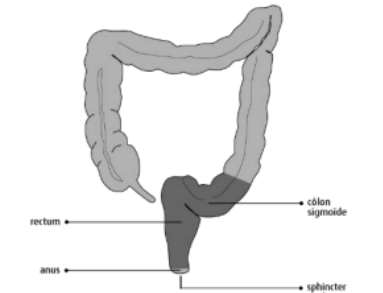
2.6. Traitements du cancer colorectal :

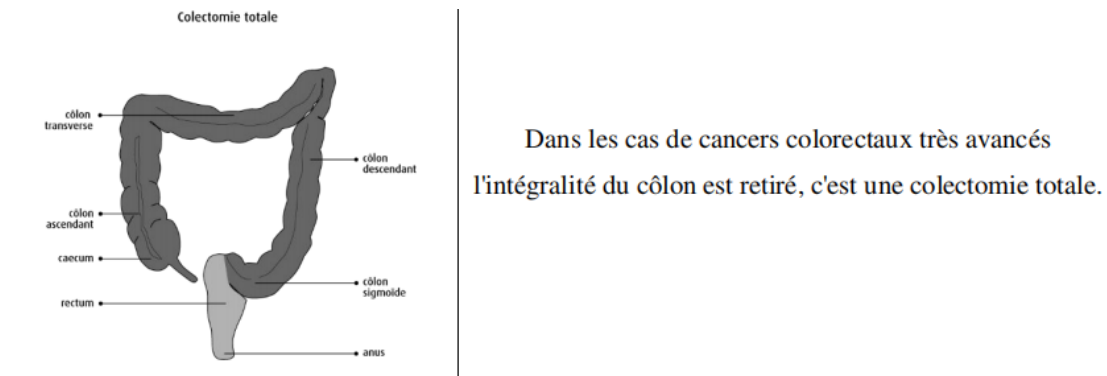
La voie classique du traitement anti tumoral est représentée par la chirurgie et le traitement. Radiothérapie (traitement local) et chimiothérapie (traitement Agents chimiques systémiques). Vous pouvez également utiliser une hormonothérapie ou Immunothérapie (thérapie systémique, agents biologiques). Plus de cellules ou Diminution de la sensibilité et répond de différentes manières en fonction du traitement. Par conséquent, cela dépend de la localisation et de l'étendue du cancer colorectal, en particulier S'il y a métastase péritonéale, la méthode utilisée est différente. En l'absence de transfert, sauf s'il y a Empêché complètement l'invasion postérieure du cancer et des organes et Structure envahie. Il est possible d'établir un traitement préopératoire pour faire Lésions résécables. Ablation de la tumeur primaire en présence d'une invasion métastatique résécable Et le transfert se fait en une ou deux étapes selon les symptômes et les symptômes positionner. Selon l'extension, la chimiothérapie est réalisée entre les deux phases. Dans Il y a un site métastatique non ré sécable, et il n'y a aucun signe de traitement initial Sauf s'il y a un saignement, un syndrome occlusif ou perforation. Dans ce cas, il est préférable d'effectuer d'abord une chimiothérapie (**Lucie Demontoux., 2018**).

2.6.1. Chirurgie :

La chirurgie du cancer colorectal consiste à retirer la partie affectée du côlon par une colectomie. À 5 cm des bords distal et proximal (sur un morceau de nourriture fraîche), drainer ces ganglions lymphatiques après dissection surface. En fonction de l'emplacement et de la progression de la maladie, plus ou moins de la partie retirée important. La chirurgie du cancer colorectal consiste à retirer la partie affectée du côlon par une colectomie. À 5 cm des bords distal et proximal (sur un morceau de nourriture fraîche), drainer ces ganglions lymphatiques après dissection surface. En fonction de l'emplacement et de la progression de la maladie, plus ou moins de la partie retirée important (**Lucie Demontoux., 2018**).

Tableau 2: Types de colectomies du cancer (d’après la société canadienne du cancer).

<p style="text-align: center;">Hémi-colectomie droite</p>  <p style="text-align: center;">Hémi-colectomie gauche</p> 	<p>Si la tumeur est située au niveau du côlon droit ou gauche, une hémi-colectomie est réalisée (résection de la moitié droite ou gauche du côlon ainsi que de la moitié adjacente du côlon transverse).</p>
<p style="text-align: center;">Colectomie sigmoïdienne</p> 	<p>Si la tumeur se situe au niveau de la partie terminale du côlon (sigmoïde), une sigmoïdectomie est mise en place.</p>
<p style="text-align: center;">Proctocolectomie avec anastomose colo-anales</p> 	<p>Si la tumeur est localisée au niveau du rectum ce dernier est retiré, c'est la proctectomie</p>



2.6.2. Radiothérapie:

La radiothérapie comprend la dose efficace minimale de radiothérapie pour le patient. La zone à traiter en préservant les tissus sains environnants. Ce traitement peut réduire le risque de récurrence locale du cancer, mais le cancer du côlon a tendance à se propager Aux organes tels que le foie et les poumons. Par conséquent, la radiothérapie n'est pas courante utilisé pour traiter le cancer du côlon, mais peut être utilisé pour traiter quand la tumeur sont encore apparue, ou lorsque certaines métastases ou symptômes isolés causés par la tumeur incapable d'être éliminée (saignement du côlon, douleur ...) (Lucie Demontoux., 2018).

2.6.3. Chimiothérapie:

Tous les patients ne reçoivent pas systématiquement de chimiothérapie. De manière générale, seuls les cancers qui s'étendent au-delà de la paroi du côlon peuvent être traités par chimiothérapie. Ainsi la chimiothérapie peut être guérie, assistée en chirurgie, chirurgie néo adjuvante ou soins palliatifs.

Tableau 3: Nature du traitement du cancer colorectal selon l'avancé de maladie

Stades 0 et I : Cancers localisés	Chirurgie seule (exérèse chirurgicale et curage ganglionnaire).
Stade II	Chirurgie seule recommandée. Si les risques de récurrences sont élevés, une chimiothérapie peut être envisagée.
Stade III : Atteintes ganglionnaires	La chimiothérapie adjuvante est recommandée.
Stade IV : Cancers métastatiques	Chimiothérapie associée ou non à une thérapie ciblée est envisagée.

D'après les essais randomisés menés dans les années 1980, comparant l'association de 5- fluorouracil (5-FU) à une chirurgie seule pour les cancers de stades II et III, la chimiothérapie adjuvante est indiquée pour les stades III. En effet, les résultats ont démontré une réduction de la mortalité de 30% et un gain en survie de 10% à 5 ans. Les résultats étant plus modestes pour les stades II (2 à 5% de bénéfice selon le risque de récurrence), la chimiothérapie adjuvante se discute avec le patient et en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) selon les risques de récurrences (**Gray et al., 2007**).

- Risque faible ou modéré: stade 3 avec, plus de 12 ganglions analysés, absence d'embolies veineux et/ou lymphatiques, pas d'engrainements péri nerveux, tumeur bien ou moyennement différenciée, absence de perforation ou d'occlusion.
- Risque élevé: stade 4 avec, moins de 12 ganglions analysés, présence d'embolies veineux et/ou lymphatiques, présence d'engrainements péri veineux, tumeur peu différenciée, occlusion ou perforation.

Les chimiothérapies principales pour traiter le cancer colorectal sont:

- 5-FU et ses dérivés (Capécitabine, Tegafur) + l'acide folinique (qui accroît l'efficacité du 5- FU)
- Oxaliplatine
- Raltitrexel
- Irinotecan

Le plus souvent, les chimiothérapies sont utilisées en association, on parle de protocole de chimiothérapie.

Tableau 4: Exemple de protocoles de chimiothérapie les plus communs pour le traitement du cancer colorectal.

FOLFOX	5-FU/acide folinique + Oxaliplatine
XELOX	Capécitabine + Oxaliplatine
LV5FU2	5-FU/acide folinique
FOLFIRI	5-FU/acide folinique + Irinotecan

3. Diabète:**3.1. Généralité:**

Le diabète est un trouble métabolique qui se produit lorsque le corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline ou ne peut pas utiliser l'insuline efficacement, conduisant à une hyperglycémie cohérente (Zhou et al., 2018). Le diabète de type 2 est l'un des types les plus courants, représentant plus de 90% des cas (Xu et al., 2014) et la majorité d'entre eux étant dus à des causes hétérogènes multigéniques, seul un nombre insignifiant est dû à des causes mono géniques (Chellappan et al., 2018). Le nombre de personnes atteintes de diabète de type 2 augmente rapidement dans le monde entier, il se caractérise principalement par une résistance à l'insuline, un dysfonctionnement des cellules et une production élevée de glucose hépatique. L'hyperglycémie chronique, qui résulte du diabète de type 2, entraîne de graves complications, y compris la néphropathie, la neuropathie et les maladies cardiaques (Zhou et al., 2018).

3.2. Traitement:

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 fait appel à des médicaments antidiabétiques oraux (ADO). Il s'est fortement diversifié au cours de la dernière décennie, avec la commercialisation d'abord des glitazones, puis des gliptines, enfin, tout récemment des gliflozines. Pourtant, les deux ADO développés il y a plus de 50 ans, les biguanides et les sulfamides hypoglycémisants restent les leaders du marché, en particulier la metformine, considérée comme l'ADO de première intention de façon incontestée (Scheen et al., 2015).

3.3. Mécanismes potentiels du lien entre niveau glycémique et cancer:

Diverses hypothèses ont été émises pour expliquer le lien entre niveau glycémique et cancer (figure 8). IL pourrait s'agir d'un mécanisme commun susceptible de favoriser à la fois la survenue d'un DT2 et l'apparition d'un cancer. Dans ce cas, il s'agirait d'une simple association entre DT2 et cancer, et non pas d'un lien direct, encore moins de causalité. Ainsi, par exemple, des facteurs environnementaux, ayant trait au mode de vie, influencent en même temps le risque de DT2 et le risque de cancer (Doll., 1992).

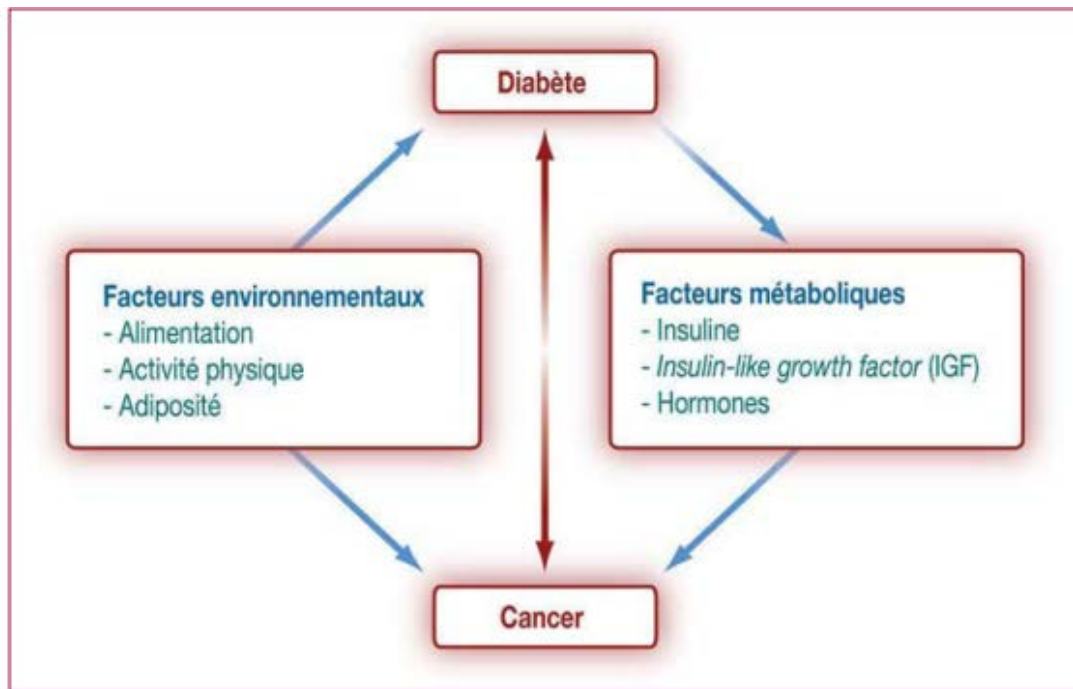


Figure 8 : Représentation schématique d'hypothèses émises pour expliquer le lien entre niveau glycémique et cancer.

3.4. Influence du cancer sur le diabète :

Pour le diabète préexistant, on observe habituellement un déséquilibre glycémique lorsque survient un cancer. Chez un patient diabétique, une détérioration du contrôle glycémique sans explication évidente (changement de régime, d'activité physique, moins bonne observance...) amène tout bon clinicien à rechercher une pathologie intercurrente, surtout si une perte de poids, qui devrait être bénéfique pour l'équilibre métabolique, accompagne la détérioration glycémique. Dans cette situation, une des hypothèses à évoquer en priorité, à côté d'une hyperthyroïdie et d'une pathologie infectieuse, est bien sûr l'existence d'un cancer méconnu. Les mécanismes pouvant expliquer la détérioration du contrôle glycémique en présence d'un cancer sont divers : réduction de l'activité physique, perte de la masse maigre avec fonte musculaire et « adiposité sarcopénique », avec augmentation du rapport tour de taille/tour de hanche. Quand le cancer est plus évolué, un état de cachexie peut s'installer sous l'influence de la mise en circulation de cytokines ayant des effets cataboliques majeurs, tel le Tumor necrosis factor α (TNF- α), entraînant de grands désordres métaboliques avec lipolyse et insulino-résistance (**Saini et al., 2006**).

3.5. Diabète et cancer colorectal:

Un certain nombre d'études épidémiologique sont montré que les personnes atteintes de diabète de type 2 ont un risque de développer un cancer colorectal par rapport à leurs homologues non diabétiques. Insuline élevée due à l'insuline résistance et hyperinsulinémie, qui survient au début stades du diabète de type 2 ont été supposés partiellement expliquer l'association proposée diabète de type 2-cancer colorectal. L'insuline est un facteur de croissance important de l'épithélium colique cellules et est un mitogène de la croissance des cellules tumorales *in vitro*.

L'insuline peut également favoriser la carcinogenèse colorectale indirectement par augmenter le facteur de croissance 1 de type insuline bio disponible, qui pourrait augmentent la prolifération cellulaire et inhibent l'apoptose. Un autre le lien biologique potentiel entre le diabète de type 2 et le cancer est l'hyperglycémie, qui peut altérer l'effet de l'acide ascorbique sur métabolisme intracellulaire, réduisent l'efficacité du système immunitaire et réguler le niveau d'oxygène réactif espèces, qui pourraient favoriser le développement et la progression du cancer chez les patients diabétiques. Plusieurs problèmes concernant l'association entre le type 2 le diabète et le risque de cancer colorectal restent non résolus. D'abord, la relation entre la durée du diabète et colorectal le risque de cancer reste incertaine. Certaines études ont rapporté qui un risque plus élevé de cancer colorectal pourrait être associée à une durée prolongée du diabète de type 2 ou de courte durée, alors que d'autres études ont n'ont montré aucune différence de risque selon la durée du diabète de type 2. Deuxièmement, la plupart des études précédentes n'ont examiné qu'une seule mesure du diabète au départ, qui ne peut pas expliquer nouveaux diagnostics de diabète au cours du suivi. Dernières données publiées ont montré des résultats peu concluants sur l'association de diabète de type 2 avec le risque de différent sous-type de colorectal cancer. La différence potentielle entre les sexes dans le diabète de type 2 et l'association du cancer colorectal reste également mals définie. Ce problème présente un intérêt car les hormones sexuelles par ex. testostérone, œstrogène et la progestérone peuvent jouer un rôle dans le cancer colorectal (Ma et al., 2018).

Etude comparative des travaux publiés

Le cancer est une tumeur maligne, une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme conduisant à l'invasion des tissus voisins par une croissance illimitée, l'invasion et la métastase des cellules (**Navara et al., 2013**).

La transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse n'a pas besoin uniquement de l'apparition d'oncogènes et la disparition des gènes suppresseurs de tumeur mais également des altérations génétiques ou épigénétique sont nécessaires. Au cours de l'évolution de cette maladie les cellules tumorales peuvent se migrer et former des métastases (**Tubiana., 2008**).

Par conséquent, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse comme la prolifération anarchique, la perte d'adhérences cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire et la résistance aux signaux antiprolifératifs.

Les cancers colorectaux regroupent les cancers du côlon et les cancers du rectum. Ils surviennent dans l'extrême majorité des cas (96%) au niveau des glandes de la muqueuse intestinale ; ce sont des cancers glandulaires ou dits « adénocarcinomes » (**Midgley and Kerr., 1999**).

Le diabète est un trouble métabolique qui se produit lorsque le corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline, conduisant à une hyperglycémie cohérente (**Zhou et al., 2018**).

A partir de ces données, il était intéressant de mettre en évidence le lien entre le diabète type 1 et 2 et le risque du développement du cancer colorectal chez les hommes et femmes.

Une étude portée par le scientifique Peeters et ses collaborateurs a montré une relation étroite entre le taux élevé d'insuline et le cancer colorectal (**Peeters et al., 2014**).

Des études de cohorte observationnelles ont montré que le cancer colorectal est plus fréquent chez les personnes souffrant de troubles métaboliques (**Schoen et al., 1999**).

D'autres études ont rapporté un risque accru assez constant, bien que modéré, de cancer colorectal associé au diabète de type 2 (**Larsson et al., 2005**).

Cela peut, à au moins en partie, être due à une diminution de la sensibilité à l'insuline chez les patients diabétique (**Golay et al., 1986**), entraînant une hyper insulinémie compensatoire chronique.

Il a été démontré que l'hyper-insulinémie avait une forte association avec une augmentation du corps poids, en particulier graisse corporelle abdominale (**Reaven., 1988**).

L'insuline est tout d'abord une hormone anabolique Régule l'homéostasie des glucides et aide au métabolisme des lipides et des protéines. Cependant, il agit également comme facteur de croissance en favorisant la croissance et la division cellulaires et en inhibant l'apoptose cellulaire. Ces Certaines personnes soupçonnent la relation entre l'insuline et le cancer L'effet du Nian et de l'insuline sur la prolifération cellulaire Des recherches approfondies ont été menées *in vitro* et *in vivo* Chez les sujets normo-insulinémiques la fixation du ligand sur le récepteur tyrosine kinase engendre des effets métaboliques via l'activation de la voie PI-3-Kinase (PI3K). Au contraire chez les sujets hyperinsulinémiques, l'activation de la voie PI3K est atténuée au profit d'une activation de la voie MAP Kinase, avec pour conséquence un effet mitogène accru (**Gariani et al., 2010**).

Mécaniquement, l'insuline peut favoriser la cancérogenèse colorectale par diaphonie avec la croissance semblable à l'insuline le récepteur du facteur 1 (IGF-1), qui stimule la prolifération et prolonge la survie cellulaire (**Pollak., 2012**). Dans l'analyse secondaire, ils ont évalué les effets principaux et les interactions des variantes individuelles avec l'IMC ou le diabète sur le risque de CCR. Pour chaque ensemble de gènes qui présentait une fonds de roulement (FDR <0,2). Les résultats suggèrent que les associations observées pour FOXA1, CD33, PSMC5, et PTPN2 pourraient être largement déterminées par certains variantes individuels spécifiques (**Jiao et al., 2014**).

A noter que l'hyper insulinémie présentait, dans des études précliniques, un effet stimulant sur la croissance cellulaire de l'épithélium intestinal et du côlon des cellules cancéreuses (**Bjork et al., 1993**).

Des expériences *in vivo* ont prouvé que l'hyper insulinémie alimentaire était associée à une augmentation de la croissance tumorale (**Tran et al., 1996**).

L'hyperglycémie et l'hyper insulinémie résultant du diabète de type 1 et type 2 ont été continuellement liées à la progression du cancer colorectal. En ce qui concerne l'hyperglycémie induite par le diabète, une association semble exister entre des niveaux élevés de glucose ou d'hémoglobine glyquée et la prédisposition au cancer colorectal (**Lee et al., 2017**).

L'insuline stimule une prolifération cellulaire accrue, favorise la tumorigenèse dans les lignées cellulaires du cancer du côlon humain, et diminue l'apoptose des cellules épithéliales colorectales (**Tran et al., 1996**).

L'hémoglobine A1c (HbA1c), une mesure courante du métabolisme du glucose, reflète la glycémie moyenne sur 6 à 8 semaines dont un taux élevé indique un mauvais contrôle glycémique à long terme. Elle est considérée comme un bon indicateur du contrôle glycémique à long terme et un bon marqueur de l'hyper insulinémie chronique (**Davidson et al., 2000**).

Une étude menée par le scientifique Siddiqui et ses collaborateurs, chez les patients atteints du CCR et du diabète de type 2, a mis en évidence la relation entre un taux élevé de HbA1c ($\geq 7.5\%$) et le comportement clinique de leurs CCR et leur pronostic par rapport à un groupe témoin de patients non-diabétiques (HbA1c $< 7.5\%$) atteints du CCR. Ils ont constaté que chez les patients atteints du diabète de type 2, un CCR avancé était présent chez 42,6 % d'entre eux et il présentait une localisation droite

chez 45,8 % de ces patients ; ils ont vécu en moyenne environ 3 ans après le diagnostic initial du CRC (**Siddiqui et al., 2008**).

D'autres données confirment que les niveaux d'insuline sont corrélés positivement au risque du déclenchement du CCR (**Giouleme et al., 2011**).

En outre, de nombreuses études antérieures ont comparé les incidences observées du cancer colorectal chez les patients diabétiques aux incidences attendues chez les autres patients. la population générale et n'avaient donc qu'une capacité limitée l'ajustement des facteurs de confusion potentiels (Steenland et al., 1995). Dans cette étude, dans le but cherché à préciser si un diagnostic antérieur de diabète de type 2 est associé à une incidence plus élevée de cancer colorectal. Ils ont également cherché à savoir si l'association entre le diabète sucré de type 2 et le risque de cancer colorectal, si elle existe, est présente chez les deux sexes et pour le cancer du côlon et du rectum considérés séparément. Les analyses des ces études basées sur la durée du diabète sucré de type 2 ont montré que le risque global de cancer colorectal est significativement augmenté au cours des 8 premiers mois de la vie. CCR est significativement augmenté au cours des 8 premières années après le diagnostic du diabète sucré. Après 8 ans, l'augmentation du risque diminue. Une relation similaire a été observée pour le cancer du côlon. Cependant, le risque de cancer du rectum n'a augmenté de manière entre 3 et 8 ans après le diagnostic. Aucune augmentation statistiquement significative du risque n'a été observée pour les autres durées (**Yang et al., 2004**).

Le risque des survenue de cancer colorectal, augmenté lui aussi en cas de diabète, pourrait être aussi expliqué par l'hyper insulinémie mais également par un temps de transit intestinal plus long entraînant un plus grand temps d'exposition aux agents potentiellement cancérigènes pour la muqueuse intestinale (**Hansen et al., 1996**).

Il a été également observé chez les patients diabétiques des concentrations, dans la lumière intestinale, d'acides biliaires importants qui pourraient favoriser l'oncogénèse.

Les résultats des méta-analyses ont indiqué que le diabète est associé à une augmentation de 30% du risque relatif de développer un cancer colorectal par rapport au non-diabétique, après ajustement en fonction de l'IMC. Il a été estimé que les

variantes génétiques expliquent jusqu'à 35 % de l'héritabilité du risque de CCR (Jiao et al., 2014).

Dans cette étude, nous avons mené une nouvelle approche à l'échelle du génome basée sur des ensembles pour tester les interactions entre l'expression génétique prédite et l'IMC et la biologie sous-jacente et le diabète avec le risque de CCR (tableau 5).

Tableau 5: Comparaison des travaux publiés sur le diabète au cours du cancer colorectal.

	CCR
Peeters et al., 2014	- taux élevés d'insuline
Lee et al., 2017	- taux élevés du glucose
Reaven., 1988	- Augmenté chez l'hyper insulinémie - Réduit chez l'hypo insulinémie
Jiao et al., 2014	- Augmente avec l'IMC -Augmente chez les diabétiques

A partir de ces données, on peut déduire que le diabète de types 1 et 2 pourrait déclencher un développement du cancer colorectal, le plus souvent par un mécanisme lié à l'hyper insulinémie en stimulant la prolifération cellulaire et diminuant l'apoptose des cellules tumorales colorectales.

Conclusion et perspectives

La cellule cancéreuse est une cellule qui a perdu tout ou une partie de sa spécialisation et devenue insensible aux signaux antiprolifératifs et apoptotiques.

Parmi les cancers les plus diagnostiques dans le monde et en Algérie, le cancer colorectal.

Le diabète est une maladie chronique qui survient soit lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline, soit lorsque l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit.

Une relation entre diabète et cancer a clairement été démontrée. On observe en effet chez les patients diabétiques une augmentation de survenue de différents types de cancers, notamment pancréatique, hépatique, colorectal, mammaire, des voies urinaires ainsi que de l'endomètre. Néanmoins, les mécanismes impliqués sont multiples mais demeurent mal définis.

A partir de ces suggestions, l'objectif de ces travaux était prévu, de mener une étude épidémiologique et nutritionnelle des cancers colorectaux chez des sujets diabétiques et non diabétiques des deux sexes recrutés au niveau du centre hospitalo-universitaire CHU de Tlemcen.

En raison de la crise sanitaire causée par le virus Covid-19, les différents services du CHU de Tlemcen n'étaient pas accessibles ce qui nous a poussé d'effectuer une étude bibliographique et de comparer des travaux publiés sur le risque de développement du cancer colorectal en présence du diabète de types 1 et 2.

Il est apparu clair que le diabète, en particulier du type 2 présente un risque élevé du déclenchement du cancer colorectal.

Néanmoins, les mécanismes moléculaires montrant le lien étroit entre ce type de cancer et le diabète sont mal illustrés à ce jour, et comme perspectives à nos travaux nous proposons de doser le taux d'hémoglobine glycosylée chez les personnes diabétiques atteintes du cancer colorectal en les comparant avec des sujets non diabétiques atteints du cancer colorectal, de mener une étude épidémiologique par

étude de dossier ce qui nous permettrait de voir si la prévalence du cancer colorectal augmenterait avec l'âge, le régime alimentaire ou le mode de vie.

Références bibliographiques

A

Abderrahmane, R., Louhibi, L., Moghtit, F. Z., Boubekour, A., Benseddik, K., Boudjema, A., Benrrahal, F., Aberkane, M., Fodil, M., & Saidi-Mehtar, N. (2015). TP53 Arg 72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms and colorectal cancer risk: a west Algerian population study. *Pathology & oncology research*, 21 (3), 629-635.

Arandjelovic, S., and Ravichandran, K.S. (2015). Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nat. Immunol.* 16, 907–917.

B

Ben, Q., Sun, Y., Chai, R., Qian, A., Xu, B., & Yuan, Y. (2014). Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 146 (3), 689-699.

Bjork J, Nilsson J, Hultcrantz R, Johansson C. (1993). Growth-regulatory effects of sensory neuropeptides, epidermal growth factor, insulin, and somatostatin on the non-transformed intestinal epithelial cell line IEC-6 and the colon cancer cell line HT 29. *Scand J Gastroenterol*, 28:879– 884.

Botteri, E., Iodice, S., Raimondi, S., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2008). Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134 (2), 388-395.

Boyle, P., and Langman, J.S. (2000). ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ* 321, 805–808.

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.

C

Chai, J., Du, C., Wu, J.-W., Kyin, S., Wang, X., and Shi, Y. (2000). Structural and biochemical basis of apoptotic activation by Smac/DIABLO. *Nature* 406, 855–862.

Chan, A.T., and Giovannucci, E.L. (2010). Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 138, 2029–2043.e10.

Chen, J. H. (2018). Histopathology of locally advanced colorectal carcinoma, with emphasis on tumor invasion of adherent peritoneal membranes. *Pathology Research and Practice*, 214 (6), 902- 906.

Cohen, D. H., & LeRoith, D. (2012). Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocrine-related cancer*, 19(5), F27-F45.

D

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. (2011); Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 227 million participants .*Lancet*;378:31–40.

Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B (2000) Revisiting de Lange, T., DePinho, R.A., 1999. Unlimited mileage from telomerase? *Science* 283, 947–

Doll R.(1992). The lessons of life: keynote address to the nutrition and cancer conference. *Cancer research*,52(7 Supplement):2024s-2009s.

F

Fearon, E.R. (2011). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 6, 479–507

Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., and Parkin, D.M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 127, 2893–2917.

Foulds L, ed. (1969) *Neoplastic Development*, Vol. 1, London, Academic Press.

G

Galiatsatos, P., and Foulkes, W.D. (2006). Familial adenomatoupolypsis.*Am.J.Gastroenterol.* 101, 385–398.

Gariani, K., Tran, C., Philippe, J. (2010). 'Diabète et cancer : une association pernicieuse', *Rev Med Suisse* 2010; volume -4. no. 252, 1193 - 1198 .

Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., ... & Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60 (4), 207-221.

Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., ... & Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(4), 207-221.

Golay A, Chen YD, Reaven GM. (1986) .Effect of differences in glucose tolerance on insulin's ability to regulate carbohydrate and free fatty acid metabolism in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*;62:1081–10.

H

Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2000. The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57–70.

Hansen B, Danielsen G, Drejer K, et al.(1996). Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochemical Journal*315(1),271-279.

Hutter CM, Chang-Claude J, Slattery ML, et al. (2012). Characterization of gene-environment interactions for colorectal cancer susceptibility loci. *Cancer Res.*72(8):2036-2044.

I

Itzkowitz, S.H., and Yio, X. (2004). Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287, G7–17.

J

Jiao S, Peters U, Berndt S, et al (2014) Estimating the heritability of colorectal cancer. *Hum Mol Genet.* 23(14):3898-3905.

Jung, B., Staudacher, J. J., & Beauchamp, D. (2017). Transforming growth factor β superfamily signaling in development of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 152 (1), 36-52.

Kantor ED, Hutter CM, Minnier J, et al.(2014). Gene-environment interaction involving recently identified colorectal cancer susceptibility loci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*23(9):1824-1833.

Kim, H., & Giovannucci, E. L. (2017). Sex differences in the association of obesity and colorectal cancer risk. *Cancer Causes & Control*, 28(1), 1-4.

L

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. (2005).Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* ; 97: 1679–1687.

Li, W., Qiu, T., Zhi, W., Shi, S., Zou, S., Ling, Y., & Lu, N. (2015). Colorectal carcinomas with KRAS codon 12 mutation are associated with more advanced tumor stages. *BMC cancer*, 15 (1), 340.

Lièvre A, Laurent
acquisitions récentes » *La Revue du Praticien*. 54 : 143 – 150.

-Puig P(2004). «

Liu, F., Yan, L., Wang, Z., Lu, Y., Chu, Y., Li, X., & Xiang, H. (2017). Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8 (9), 16017.

Lucie DEMONTOUX. (2018).Rôle de l’hypotonie dans la réponse à la chimiothérapie intra-péritonéale étude des effets sur la mort des cellules cancéreuses et la mort immunogène induite.

M

Ma, Y., Yang, W., Song, M., Smith-Warner, S. A., Yang, J., Li, Y., ... & Zhang, X. (2018). Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large US prospective cohorts. *British journal of cancer*, *119*(11), 1436-1442.

Malumbres, M., and Barbacid, M. (2009). Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat. Rev. Cancer* *9*, 153–166.

Manceau, G., Wagner, M., Doat, S., Bardier, A., Bachet, J. B., & Dubreuil, O. (2014). Cancer du côlon: épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi. *Encyclop Méd Chir Gastro-Entérologie*, *9* (3).

Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., & Rodriguez Yoldi, M. (2017). Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, *18* (1), 197.

Midgley, R., and Kerr, D. (1999). Colorectal cancer. *Lancet* *353*, 391–399

Mills, K. T., Bellows, C. F., Hoffman, A. E., Kelly, T. N., & Gagliardi, G. (2013). Diabetes and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Diseases of the Colon and Rectum*, *56*(11), 1304.

Mostofsky, E., Mukamal, K. J., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J., & Rimm, E. B. (2016). Key findings on alcohol consumption and a variety of health outcomes from the Nurses' Health Study. *American journal of public health*, *106* (9), 1586-1591.

N

Niederreiter, L., Adolph, T. E., & Tilg, H. (2018). Food, microbiome and colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease*, *50* (7), 647-652.

Nieuwenhuis, M.H., and Vasen, H.F.A. (2007). Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* *61*, 153–161.

O

Oines, M., Helsing, L. M., Bretthauer, M., & Emilsson, L. (2017). Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, *31* (4), 419-424.

Oliveira, P.A., Colaço, A., Chaves, R., Guedes-Pinto, H., De-La-Cruz P, L.F., Lopes, C., 2007. Chemical carcinogenesis. *An. Acad. Bras. Cienc.* *79*, 593–616 studies. *PloS one*, *12* (4), e0176068.

P

Peeters, P. J. H. L., Bazelier, M. T., Leufkens, H. G. M., de Vries, F., & De Bruin, M. L. (2014). The Risk of Colorectal Cancer in Patients With Type 2 Diabetes: Associations With Treatment Stage and Obesity. *Diabetes Care*, 38(3), 495–502. doi:10.2337/dc14-1175.

Pollak M, Schernhammer E, Hankinson S.(2004). Insulinlike growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 4:505-18.

Pollak M.(2012). The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia an update. *Nat Rev Cancer*,12:159–169

Ponz de Leon, M., and Di Gregorio, C. (2001). Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis* 33, 372– 388.

Q

Quasar Collaborative, G., R. Gray, J. Barnwell, C. McConkey, R. K. Hills, N. S. Williams and D. J. Kerr (2007). "Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study." *Lancet*370(9604): 2020-2029.

R

Rampino, N., Yamamoto, H., Ionov, Y., Li, Y., Sawai, H., Reed, J.C., and Perucho, M. (1997). Somatic Frameshift Mutations in the BAX Gene in Colon Cancers of the Microsatellite Mutator Phenotype. *Science* 275, 967–969.

Reaven GM.(1988).Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*;37:1595–1607.

S

Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management - cytokines, growth factors and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:475-86

Sainz J, Rudolph A, Hoffmeister M, et al.(2012).Effect of type 2 diabetes predisposing genetic variants on colorectal cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*.97(5):E845-E851;

Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al. (1999).Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* ;91:1147–1154

Shrubsole, M. J., Wu, H., Ness, R. M., Shyr, Y., Smalley, W. E., & Zheng, W. (2008). Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *American journal of epidemiology*, 167 (9), 1050-1058.

Siegel, R., Naishadham, D., and Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62, 10–29.

Slattery, M. L., Ballard-Barbash, R., Edwards, S., Caan, B. J., & Potter, J. D. (2003). Body mass index and colon cancer: an evaluation of the modifying effects of estrogen (United States). *Cancer Causes & Control*, 14(1), 75-84.

Stratton, M.R., Campbell, P.J., Futreal, P.A., 2009. The cancer genome. *Nature* 458, 719– 724. doi:10.1038/nature07943.

T

Tabet-Helal, S. Z. (2020). Thymoquinone: in vitro potential cytotoxic agent against colorectal cancer. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 10(6), 455-463.

Tran TT, Medline A, Bruce WR.(1996). Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;5:1013–1015.

Tran, T. T., Medline, A., & Bruce, W. R. (1996). Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 5(12), 1013-1015.

Tubiana, M. (2009). La prévention du cancer et la relation dose–effet : l’effet cancérigène des rayonnements ionisants. *Cancer/Radiothérapie* 13, 238–258.

V

Vogelstein, B., Fearon, E.R., Kern, S.E., Hamilton, S.R., Preisinger, A.C., Nakamura, Y., White, R., 1989. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 244, 207–211.

Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz, L.A., Jr, and Kinzler, K.W. (2013). Cancer landscapes. *Science* 339, 1546–1558.

W

Witold, K., Anna, K., Maciej, T., & Jakub, J. (2018). Adenomas–Genetic factors in colorectal cancer prevention. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 23 (2), 75-83.

Y

Yang T, Li X, Montazeri Z, et al.(2019). Gene–environment interactions and colorectal cancer risk: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Int J Cancer*. 145(9):2315-2329.

Yang, Y. X., Hennessy, S., & Lewis, J. D. (2005). Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(6), 587-594.

Z

Zhu, B., Wu, X., Wu, B., Pei, D., Zhang, L., & Wei, L. (2017). The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis based on the cohort