

OBÉSITÉ, INSULINORÉSISTANCE ET DIABÈTE DE TYPE 2 : facteurs de risque du cancer du sein

A.J. SCHEEN (1), E. BECK (2), J. DE FLINES (3), M. RORIVE (3)

RÉSUMÉ : L'obésité et le diabète de type 2 représentent deux facteurs de risque du cancer du sein, en particulier après la ménopause. Les mécanismes impliqués sont multiples et comprennent l'hyperinsulinémie liée à l'insulinorésistance (l'insuline, comme l'insulin-like growth factor ou IGF, est un facteur de croissance), une hyperleptinémie associée à une hypoadiponectinémie, ou encore une hyperoestrogénémie secondaire à l'aromatization des androgènes en oestrogènes dans le tissu adipeux. En cas de diabète de type 2 associé à l'obésité, l'hyperglycémie pourrait fournir le substrat énergétique favorisant la croissance tumorale. Ces données ont des implications thérapeutiques avec des effets favorables attendus d'un amaigrissement réduisant la masse grasse et l'insulinorésistance et les résultats très prometteurs récemment rapportés avec la metformine contrastant avec les effets possiblement négatifs de l'administration exogène de fortes doses d'insuline.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Diabète de type 2 - Insuline - Metformine - Obésité - Oestrogène*

**OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES :
RISK FACTORS FOR BREAST CANCER**

SUMMARY : Obesity and type 2 diabetes are two risk factors of breast cancer, especially after menopause. Underlying mechanisms are multiple and include hyperinsulinism due to insulin resistance (insulin, as insulin-like-growth factor –IGF–, is a growth factor), hyperleptinaemia associated with hypoadiponectinaemia, and high levels of estrogens resulting from aromatization of androgens in adipose tissue. In presence of type 2 diabetes associated with obesity, hyperglycaemia might provide energy substrate promoting tumour growth. These data have therapeutic implications with expected favourable effects of weight loss, resulting in a reduction of fat mass and insulin resistance, and the promising results recently reported with metformin contrasting with the negative effects of exogenous administration of high doses of insulin.

KEYWORDS : *Breast cancer - Insulin - Metformin - Obesity - Estrogen - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment rencontré dans la population féminine. Ce cancer est reconnu être hormonodépendant et, notamment, avoir une sensibilité particulière vis-à-vis des oestrogènes. Il peut cependant survenir avant comme après la ménopause (1). L'aromatization des androgènes en oestrogènes dans le tissu adipeux expose la femme obèse à une hyperoestrogénémie relative, en particulier après la ménopause. Par ailleurs, l'obésité est caractérisée par une insulinorésistance et un hyperinsulinisme compensatoire, d'origine endogène, voire iatrogène en cas de diabète de type 2 (DT2) insulinorequérant. Or l'insuline exerce une action apparentée à l'«Insulin-like Growth Factor» (IGF), un facteur de croissance bien connu (2). Enfin, l'obésité et le DT2 associé à un surpoids sont caractérisés par des modifications des concentrations de certaines adipokines, avec notamment une augmentation des taux de leptine et une diminution des taux d'adiponectine. Toutes ces perturbations hormono-métaboliques sont susceptibles d'interférer avec le développement du cancer du sein. Au vu de

l'«épidémie» d'obésité et de DT2 dans le monde, l'impact de ces entités sur l'incidence du cancer du sein et sur le pronostic associé à cette maladie est important à connaître et à prendre en considération (1, 2).

Les buts de cet article sont : 1) de résumer les données épidémiologiques en ce qui concerne le cancer du sein en relation, d'une part avec l'obésité, d'autre part avec le DT2; 2) d'analyser, de façon plus détaillée, les divers mécanismes impliqués dans cette relation entre obésité/insulinorésistance/DT2 et cancer du sein; et 3) de conclure avec quelques implications thérapeutiques et perspectives susceptibles de contribuer à améliorer la problématique et le pronostic du cancer du sein.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

OBÉSITÉ ET CANCER DU SEIN

La relation entre obésité et cancer du sein est complexe et paraît influencée par l'état ménopausique, même s'il existe certaines données contradictoires. Dans la grande méta-analyse de Renehan et al (3), l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le cancer du sein était significative après la ménopause sur l'ensemble des cohortes étudiées. Cependant, dans la population d'Asie-Pacifique, la relation était

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, (2) Assistant, (3) Chef de clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU de Liège.

plus forte et également présente chez les femmes avant la ménopause. Certaines études suggèrent que les femmes obèses ont un risque diminué de cancer du sein avant la ménopause (notamment chez les femmes jeunes avant l'âge de 35 ans) alors qu'après la ménopause, le risque est nettement accru (1). Il a été montré récemment, dans la population européenne, que l'absence de traitement hormonal de remplacement est associée à une relation plus forte entre cancer du sein et IMC élevé chez les femmes post-ménopausiques (4).

D'autres études ont montré que l'obésité peut négativement influencer la progression de la tumeur, la survenue de métastases et, *in fine*, le pronostic global de la patiente, que ce soit en post- ou en pré-ménopause (5). Les raisons pourraient être différentes selon la période considérée. Avant la ménopause, spécialement chez les femmes jeunes, l'obésité paraît être plus fréquemment associée à des tumeurs négatives pour les récepteurs aux oestrogènes, présentant une propension à donner des métastases à distance. Après la ménopause, l'obésité est responsable d'un climat d'hyperoestrogénémie (voir plus loin) et les tumeurs observées sont le plus souvent positives pour les récepteurs aux oestrogènes (6). L'association entre le gain de poids à l'âge adulte et le risque de cancer du sein après la ménopause apparaît hétérogène en fonction du statut des récepteurs aux oestrogènes (ER) et à la progestérone (PR) : ainsi, la relation est significativement plus robuste en cas de tumeur ER(+)/PR(+) qu'en cas d'une tumeur ER(-)/PR(-) (7).

En ce qui concerne le pronostic du cancer du sein, une méta-analyse récente ayant inclus 43 études portant sur des femmes avec un cancer du sein diagnostiqué entre 1963 et 2005 a montré une diminution de la survie globale (hasard ratio ou HR = 1,33; intervalle de confiance à 95% ou IC 95% : 1,21, 1,47) et de la survie spécifiquement en relation avec le cancer du sein (HR = 1,33; IC 95% : 1,19, 1,50) chez les femmes obèses par comparaison aux femmes non obèses (8).

Enfin, une autre méta-analyse a montré une diminution progressive du dépistage du cancer du sein en fonction de l'IMC, avec une diminution significative chez les femmes avec une obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) (9). Il est donc possible que le dépistage soit moins bien réalisé chez les femmes obèses et que le diagnostic de cancer du sein soit posé plus tardivement, avec donc un moins bon pronostic.

DIABÈTE DE TYPE 2 ET CANCER DU SEIN

D'une façon générale, le diabète paraît bien être associé à un risque modérément accru de cancer (10-12). Outre l'obésité, le DT2 pourrait aussi représenter un facteur de risque indépendant de cancer du sein. Jusqu'à 16 % des femmes âgées avec un cancer du sein présentent également un diabète, ce qui plaide en faveur d'une certaine intrication des deux pathologies (2). Une méta-analyse récente a montré que le risque de mortalité de cancer du sein est significativement accru chez les patientes diabétiques comparées aux femmes non diabétiques (HR = 1,49; IC 95% : 1,35, 1,65) (13). Ces résultats ont été confirmés récemment dans une analyse combinée des études «Women's Healthy Eating» et «Living» qui a montré un risque plus que doublé de mortalité chez les femmes diabétiques présentant un cancer du sein avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) > 7 % par comparaison à celles avec un taux d'HbA_{1c} < 6,5 %, et ce, après ajustement pour divers facteurs confondants (HR = 2,35; IC 95% : 1,56, 3,54) (14).

MÉCANISMES IMPLIQUÉS

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer pourquoi l'obésité et le DT2, survenant souvent dans un contexte d'excès pondéral ou d'obésité, peuvent augmenter le risque de développement d'un cancer du sein et aggraver le pronostic de celui-ci une fois diagnostiqué (Fig. 1).

RÔLE DE L'AROMATISATION DES ANDROGÈNES

Après la ménopause, compte tenu de la perte de fonction ovarienne, la source principale d'oest-

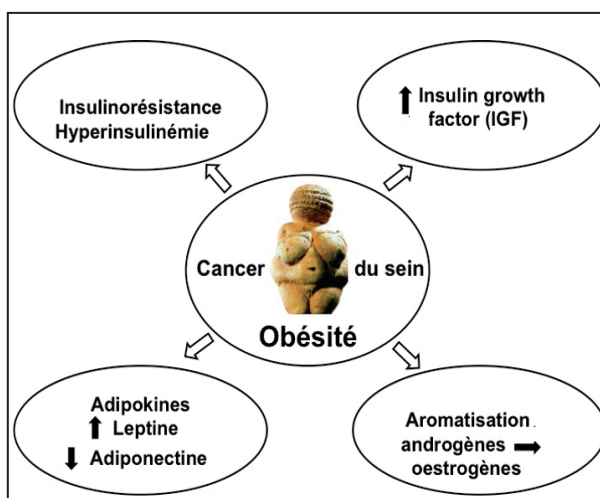


Figure 1. Mécanismes impliqués dans la relation entre obésité et cancer du sein. L'association avec un diabète de type 2 est un facteur aggravant. La statue au centre de la figure représente la Vénus de Willendorf (paléolithique supérieur, vers 24 000-22 000 av JC).

trogènes résulte de l'aromatation des androgènes produits par la glande cortico-surrénale. Ce processus a lieu dans le tissu adipeux et s'en trouve exagéré en présence d'une obésité (15). Il en résulte que la femme obèse est confrontée à un état d'hyperoestrogénémie dont on connaît le rôle délétère dans le développement du cancer du sein. Les inhibiteurs de l'aromatase sont d'ailleurs un traitement hormonal classique du cancer du sein chez les femmes ménopausées. Si ce mécanisme hormonal est important, il n'est sans doute pas le seul puisqu'il a été montré que l'obésité pouvait aussi favoriser la croissance d'un cancer du sein avant la ménopause, c'est-à-dire à une période de la vie où l'aromatation des androgènes en oestrogènes joue un rôle plus mineur dans l'imprégnation oestrogénique de la femme (5).

RÔLE DE L'INSULINE COMME FACTEUR DE CROISSANCE

L'insulinorésistance, habituellement rencontrée dans l'obésité, surtout à composante abdominale, s'accompagne d'un hyperinsulinisme compensateur de façon à maintenir l'homéostasie glycémique. En présence d'un DT2, si la phase précoce de la réponse insulinaire au repas est amputée, elle est suivie d'une période plus ou moins prolongée où les concentrations plasmatiques d'insuline sont anormalement élevées (tant que la glycémie reste accrue) par rapport à un sujet non diabétique. Des observations expérimentales, épidémiologiques et cliniques ont montré que l'insuline (surtout à haute concentration) peut jouer le rôle de facteur de croissance. De plus, l'insuline peut induire des changements, notamment dans le puissant système IGF ("Insulin Growth Factor"), ce qui peut contribuer à promouvoir la prolifération cellulaire et la survie de ces cellules (16). Ainsi, il a été suggéré que l'hyperinsulinémie, telle que celle rencontrée dans l'obésité compliquée d'insulinorésistance, peut augmenter les effets de certains facteurs pro-carcinogéniques susceptibles d'intervenir dans le développement et la progression d'un cancer du sein (17).

RÔLE DES ADIPOKINES

Le tissu adipeux sécrète une série d'adipokines, dont la leptine et l'adiponectine. L'obésité est caractérisée par une production accrue de leptine contrastant avec une diminution de la production d'adiponectine. Le rôle de ces adipokines a été exploré récemment pour tenter d'expliquer la relation entre obésité et cancer du sein. Il a été suggéré, grâce à des études *in vitro* et précliniques, que des taux circulants élevés de

leptine, comme ceux rencontrés chez les femmes obèses, peuvent jouer un rôle dans la croissance tumorale. Dans ce contexte, des taux abaissés d'adiponectine pourraient jouer un rôle permissif vis-à-vis des effets de la leptine. Par ailleurs, il a été également montré que les oestrogènes et leurs récepteurs ont un impact sur la réponse de lignées cellulaires de cancer du sein vis-à-vis des effets de la leptine et de l'adiponectine. Ces observations intéressantes méritent que l'on s'intéresse davantage à la relation entre cancer du sein et la balance adiponectine/leptine (5). Ainsi, un des effets favorables de l'amaigrissement (voir plus loin) pourrait être attribué à une modification des concentrations des adipokines, avec une diminution des taux de leptine et une augmentation des taux d'adiponectine (18).

RÔLE DE L'HYPERGLYCÉMIE COMME APPORT ÉNERGÉTIQUE

Les cellules tumorales ont un taux de répliation accru et un besoin énergétique supérieur à celui de cellules normales. Le glucose représente un substrat énergétique privilégié et l'hyperglycémie du patient DT2 pourrait favoriser la croissance tumorale (2). Contrairement aux cellules normales bien différenciées, qui utilisent préférentiellement les phosphorylations oxydatives mitochondriales pour générer l'énergie indispensable aux processus cellulaires, la plupart des cellules cancéreuses utilisent plutôt la glycolyse anaérobie, un phénomène connu sous le nom d'«effet Warburg» (19).

Le rôle exact de l'hyperglycémie *per se* reste cependant controversé. En effet, une méta-analyse des grands essais cliniques récents comparant un contrôle glycémique intensif par rapport à un contrôle standard (différence de l'ordre de 1-1,5% en moyenne en termes d'HbA_{1c}) suggère que l'abaissement de la glycémie ne permet pas de réduire le risque de cancer dans la population DT2 (20). Ces résultats sont cependant à prendre avec réserve car il s'agit d'analyses *post hoc* d'études non planifiées pour tester cette hypothèse et bénéficiant d'un suivi sans doute trop court (généralement < 5 ans). Par ailleurs, de l'insuline exogène, parfois à forte doses, avait été utilisée dans certaines de ces études pour mieux contrôler la glycémie, ce qui pourrait représenter un facteur confondant (voir plus loin).

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les observations épidémiologiques et mécanistiques résumées ci-dessus peuvent avoir des conséquences cliniques importantes, à la fois en termes de prévention et de traitement du cancer du sein.

IMPACT D'UN AMAIGRISSEMENT

Certaines données observationnelles suggèrent qu'une réduction du risque de survenue d'un cancer du sein après la ménopause peut être attendue de stratégies thérapeutiques favorisant un amaigrissement (1). Au cours des 20 dernières années, plus de 90 études, conduites à travers le monde, ont examiné certains aspects de l'association entre l'activité physique et une certaine réduction du risque de cancer du sein (21). Elles montrent une réduction moyenne de 25 % du risque de cancer du sein parmi les femmes actives physiquement par comparaison aux femmes sédentaires. Les mécanismes avancés comprennent une diminution de l'adiposité, des hormones sexuelles, de l'insulinorésistance, des adipokines et de l'inflammation chronique. Une analyse *post hoc* récente de l'étude «Swedish Obese Subjects» (SOS) a montré une diminution importante et significative du risque de cancer (tous cancers confondus) chez les patientes obèses ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique avec l'obtention d'un amaigrissement important (- 20 kg) et soutenu (suivi de 10 années), par rapport à un groupe témoin n'ayant pas maigri sous traitement médical (HR = 0,58; 0,44-0,77; $p=0,0001$) (22). Cet effet positif sur l'incidence de cancers n'a pas été observé chez les hommes.

Alors que l'obésité est manifestement associée à une diminution de la survie totale et de la survie spécifiquement en relation avec le cancer du sein, il n'y a pas actuellement d'évidence basée sur des essais cliniques randomisés, démontrant qu'un amaigrissement améliore le pronostic d'un cancer du sein (8). Selon une analyse systématique récente, une majorité d'études ont montré que les personnes impliquées activement dans des programmes d'exercice physique ont un risque réduit de mortalité en relation avec le cancer, en particulier le cancer du sein (23). Comme déjà dit, le bénéfice observé chez les femmes pourrait résulter, notamment, d'un effet favorable de l'amaigrissement sur les adipokines avec une diminution des taux de leptine contrastant en une augmentation des taux d'adiponectine, et donc une diminution du rapport «leptine/adiponectine» dont on connaît le rôle délétère sur la progression du cancer du sein (18, 24).

EFFETS DE LA METFORMINE

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont montré que la metformine est associée à une diminution du risque de cancer, en ce compris le cancer du sein, par comparaison à d'autres médicaments hypoglycémisants comme

les sulfamides ou l'insuline exogène (12, 25-27). Une revue systématique récente, ayant retenu 11 études, a rapporté une réduction significative de l'incidence de cancers chez les individus DT2 traités par metformine par comparaison à ceux non traités par ce biguanide (odds ratio ou OR = 0,69; IC 95% : 0,61-0,79). Il faut cependant noter que, dans ce travail, la différence était significative pour le cancer pancréatique et hépatocellulaire, mais pas pour le cancer du sein (28).

Une étude récente a étudié plus spécifiquement l'effet de la metformine sur le cancer du sein dans la population diabétique (29). En utilisant les données provenant de la «U.K.-based General Practice Research Database», une étude cas-témoins a permis de montrer qu'un traitement prolongé par metformine (> 5 années) est accompagné d'une diminution significative du risque de cancer du sein par comparaison à une population diabétique appariée, mais n'ayant pas reçu de metformine (OR = 0,44; IC 95%: 0,24-0,82). Ces données ont été confirmées, quoique de façon moins spectaculaire, dans une autre étude cas-témoins réalisée dans une population danoise de femmes en péri-ménopause ou en ménopause. Dans ce travail, après ajustement pour divers facteurs confondants, l'OR était égal à 0,81 (IC 95% : 0,63-0,96) (27).

Sur le plan moléculaire, les mécanismes impliqués dans l'activité anti-tumorale de la metformine apparaissent complexes et encore imparfaitement connus (Fig. 2) (25, 26). Le mécanisme qui vient le premier à l'esprit du clinicien diabétologue est l'effet métabolique de la metformine qui permet d'améliorer le contrôle glycémique ou d'obtenir la même qualité d'équilibration avec des taux circulants plus bas d'insuline (que celle-ci soit d'origine endogène ou exogène) (12). Comme l'insuline est connue

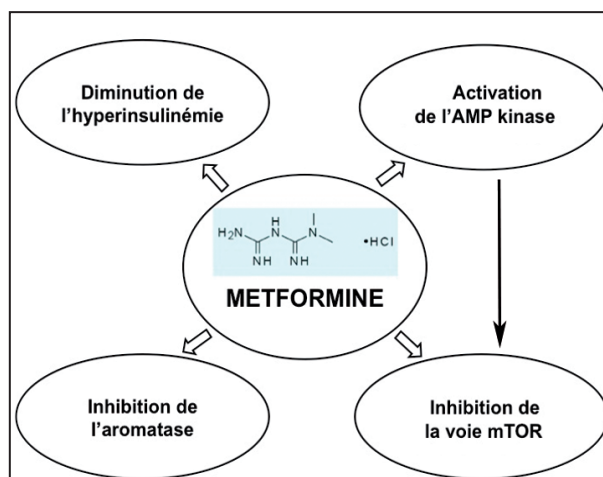


Figure 2. Mécanismes potentiellement impliqués dans les effets positifs de la metformine sur la survenue et le pronostic d'un cancer du sein.

comme étant un facteur de croissance (en partie via l'activation des récepteurs à l'IGF), on peut trouver dans cette hypothèse, à tout le moins, une base rationnelle simple pour expliquer l'effet protecteur observé. Un autre mécanisme, plus spécifique pour le cancer du sein, qui pourrait être impliqué est une inhibition de l'aromatase par la metformine. On connaît, en effet, le rôle majeur de cette enzyme dans le développement du cancer du sein, ce qui a d'ailleurs conduit à l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de cette aromatase pour le traitement hormonal de ce cancer. Enfin, d'autres mécanismes plus fondamentaux ont été mis en avant récemment. Ainsi, l'effet anti-tumoral de la metformine pourrait passer par sa capacité à majorer le signal cellulaire de l'AMPK («5' Adenosine Mono-Phosphate-activated Protein Kinase»). En effet, l'activation de la voie de l'AMPK inhibe une voie cellulaire complexe appelée mTOR (pour «mammalian Target Of Rapamycine»), impliquée dans la synthèse protéique et la croissance cellulaire. Cependant, cette voie mTOR pourrait aussi être inhibée par la metformine indépendamment de l'activation de l'AMPK.

Les données épidémiologiques obtenues dans la population DT2 et les progrès réalisés dans la connaissance des effets moléculaires de la metformine ont conduit les oncologues à s'intéresser de plus près à cette molécule (31, 32). L'intérêt se focalise actuellement, de façon prioritaire, sur le traitement du cancer du sein. Il a été montré que les femmes DT2 ayant un cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante ont un meilleur taux de réponse complète lorsqu'elles sont traitées par ailleurs par de la metformine que lorsqu'elles reçoivent un autre traitement antidiabétique oral que la metformine (33). L'utilisation de la metformine était un facteur prédictif indépendant de réponse complète (OR = 2,95; P = 0,04), après ajustement pour divers facteurs confondants. Ces résultats et d'autres ont été considérés comme suffisamment prometteurs pour initier plusieurs grands essais avec la metformine dans le traitement du cancer du sein (34). Si les résultats s'avéraient positifs, il ne fait aucun doute qu'il s'agirait là d'un atout inespéré dans la lutte contre le cancer du sein qui touche de nombreuses femmes, diabétiques ou non.

EFFETS DE L'INSULINE EXOGÈNE

La suspicion vis-à-vis de l'insuline exogène (et, plus particulièrement, de l'insuline glargine) quant à un éventuel risque de cancer a été mise en avant en 2009, suite à la publication de plusieurs études observationnelles européennes et d'un long éditorial dans la revue *Diabetologia*

(10). Nous avons eu l'occasion de faire l'analyse de ces différentes études dans un article détaillé paru dans la revue (35). Dans un registre suédois comprenant 114.841 personnes diabétiques traitées par insuline, les utilisateurs d'insuline glargine (sans autre insuline) présentent un risque relatif (RR) accru de cancers par rapport à ceux traités par d'autres types d'insuline, après ajustement pour l'âge et, si approprié, pour le sexe (36). Cette différence n'était statistiquement significative que pour le cancer du sein (RR = 1,99; IC 95% : 1,31-3,03). Le risque pour le cancer du sein chez les femmes persistait après ajustement pour d'autres facteurs confondants connus pour ce type de cancer (IMC, grossesses, utilisation d'oestrogènes, ...) avec un RR de 1,97 (IC 95% : 1,29-3,00). Par contre, et c'est plutôt rassurant, l'analyse ne montrait aucune différence significative dans l'incidence des cancers entre les deux cohortes les plus importantes de ce registre, à savoir celle traitée par insuline glargine plus une autre insuline (rapide) et celle traitée par d'autres insulines que l'insuline glargine. Dans un registre écossais, les personnes traitées par glargine présentaient seulement une tendance (non significative) à une augmentation du cancer du sein (HR 1,49, IC 95% : 0,79-2,83); la différence est significative dans le petit sous-groupe de patientes traitées par insuline glargine seule (HR 3,39; IC 95% : 1,46-7,85; p = 0,004); cet effet a été considéré par les auteurs comme reflétant un biais de sélection plutôt qu'un effet propre de l'insuline glargine, puisque semblable effet n'était pas objectivé dans le groupe plus vaste des patientes traitées par glargine en combinaison avec une autre insuline à action rapide (37). Au vu de l'ensemble des résultats disponibles dans les études épidémiologiques, il apparaît que le rôle spécifiquement délétère de l'insuline glargine est loin d'être prouvé (35). Par contre, il semble que l'utilisation de fortes doses d'insuline, pendant une période relativement prolongée, chez des personnes DT2 aggrave le risque de cancer et la mortalité associée, comme montré récemment dans une étude canadienne (27). L'ajout de metformine à l'insulinothérapie du patient DT2 2 obèse est recommandée pour différentes raisons cardio-métaboliques, mais pourrait aussi s'avérer efficace pour réduire le risque de cancer, en général, et du cancer du sein, en particulier (26).

CONCLUSION

L'obésité représente un facteur de risque de cancer du sein, en particulier après la ménopause. Compte tenu de l'augmentation de la pré-

valence de l'obésité à travers le monde, il ne fait guère de doute que cette problématique devra être prise en compte par les différentes personnes qui s'occupent du cancer du sein, aussi bien en ce qui concerne sa prévention que son traitement. Combattre l'obésité représente donc un moyen indirect de s'attaquer au cancer du sein. Par ailleurs, la présence d'un DT2, fréquemment associé à l'obésité abdominale, pourrait aussi constituer un facteur aggravant sur le plan oncologique. Les études épidémiologiques réalisées chez les patients DT2 ont montré qu'un traitement par metformine est associé à une réduction du risque de cancer, y compris de cancer du sein, alors qu'un traitement par insuline exogène ou par sulfamides hypoglycémifiants a plutôt l'effet inverse. Ces observations ont conduit à mieux comprendre les effets moléculaires de la metformine et à initier des essais cliniques dans lesquels les effets de la metformine sont testés spécifiquement dans une population féminine atteinte d'un cancer du sein et ce, même en l'absence de DT2, en complément d'un traitement anti-cancéreux classique. Les résultats de ces travaux sont attendus avec intérêt. Il ne fait cependant plus de doute que la metformine, ce vieux médicament utilisé depuis plus de 55 ans en diabétologie, suscite maintenant de grands espoirs en cancérologie, notamment comme traitement adjuvant dans le cancer du sein.

BIBLIOGRAPHIE

- Rose DP, Vona-Davis L.— Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, 2010, **66**, 33-38.
- Schott S, Schneeweiss A, Sohn C.— Breast cancer and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, **118**, 673-677.
- Rehnan AG, Tyson M, Egger M, et al.— Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, **37**, 569-578.
- Rehnan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF.— Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 2581-2592.
- Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, et al.— Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, **29**, 641-653.
- Rose DP, Vona-Davis L.— Influence of obesity on breast cancer receptor status and prognosis. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, **9**, 1091-1101.
- Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J.— Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status : a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, **123**, 641-649.
- Protani M, Coory M, Martin JH.— Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, **123**, 627-635.
- Maruthur NM, Bolen S, Brancati FL, Clark JM.— Obesity and mammography : a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2009, **24**, 665-677.
- Smith U, Gale EAM.— Does diabetes therapy influence the risk of cancer ? *Diabetologia*, 2009, **52**, 1699-1708.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al.— Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 1674-1685.
- Simon D, Balkau B.— Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab*, 2010, **36**, 182-191.
- Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, et al.— Diabetes mellitus and breast cancer outcomes : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 40-46.
- Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, et al.— Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 54-60.
- Rehnan AG, Roberts DL, Dive C.— Obesity and cancer : pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*, 2008, **114**, 71-83.
- Pollak M.— Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**, 915-928.
- Godsland IF.— Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci*, 2010, **118**, 315-332.
- Ray A, Cleary MP.— Leptin as a potential therapeutic target for breast cancer prevention and treatment. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, **14**, 443-451.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB.— Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, **324**, 626-631.
- Johnson JA, Bowker SL.— Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes : a meta-analysis of major trials. *Diabetologia*, 2011, **54**, 25-31.
- Friedenreich CM.— Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res*, 2011, **188**, 125-139.
- Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al.— Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study) : a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*, 2009, **10**, 653-662.
- Barbaric M, Brooks E, Moore L, Cheifetz O.— Effects of physical activity on cancer survival : a systematic review. *Physiother Can*, 2010, **62**, 25-34.
- Cleary MP, Ray A, Rogozina OP, et al.— Targeting the adiponectin:leptin ratio for postmenopausal breast cancer prevention. *Front Biosci*, 2009, **1**, 329-357.
- Wysocki PJ, Wierusz-Wysocka B.— Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin. *Expert Rev Mol Diagn*, 2010, **10**, 509-519.
- Beck E, Scheen AJ.— Activité anticancéreuse de la metformine : nouvelles perspectives pour une vieille molécule. *Rev Med Suisse*, 2010, **6**, 1601-1607.
- Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA.— Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes : assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia*, 2010, **53**, 1631-1637.
- Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al.— Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, **3**, 1451-1461.

29. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al.— Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 1304-1308.
30. Bosco JL, Antonsen S, Sørensen HT, et al.— Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, **20**, 101-111.
31. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F.— Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther*, 2010, **9**, 1092-1099.
32. Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP.— Metformin and cancer : licence to heal? *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, **19**, 913-917.
33. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al.— Treatment with metformin gives better response to chemotherapy of breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 3297-3302.
34. Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V.— Metformin in breast cancer: time for action. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 3271-3273.
35. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Insuline glargine et cancer: une tempête dans un verre d'eau? *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 440-445.
36. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al.— Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1745-1754.
37. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group.— Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland : a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1755-1765.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.