

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de
la Vie

Département : Biologie Moléculaire et
cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme De Master académique en Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire Et Cellulaire

Thème

Metformine, cancer de la vessie et métabolisme énergétique

Membres de Jury

Président : Pr RECHRECHE Hocine

Examinatrice : Dr BENSEGHIER Salima

Encadrant : Dr ABBES Arbia

Présenté par :

BOUDOUR Mehdi

KAUDI Yasmine

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :



Remerciements

*En tout premier lieu, nous remercions à **ALLAH**, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.*

*De prime abord nous tenons à remercier très chaleureusement notre encadrant Madame **ABBES Arbia**, qui nous a fait confiance en s'engageant à nos côtés dans ce travail, nous faisant profiter de son savoir, et nous offrant sa présence tout au long de ces longs mois d'efforts.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche, Monsieur le Professeur **RECHRECHE Hocine** de l'université de Jijel qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury, ainsi qu'au madame **BENSEGHIR Salima** enseignante chercheur pour avoir accepté d'examiner notre travail et de l'enrichir par ses propositions.*

Nous joignons nos humbles remerciements : A Mme le médecin Belghiat du service d'oncologie ainsi qu'à toutes les infirmières du service d'oncologie à l'hôpital Mohamed Seddik Ben Yahya à Jijel.

Nous profitons de cette dernière occasion pour exprimer notre gratitude à tout le corps enseignant et tout membre de notre université, côtoyés au court de ces cinq années. Merci à tous ceux qui de prêt ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail, rien de tout cela n'aurait été possible sans vous.

Dédicace

Avec l'aide de dieu, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je le dédie :

A mon très cher parent pour leur amour et leur présence à côté de moi.

A mes très chers sœurs et frères « Bâtisse, Yacine, Housseem et Noura » pour leur aide, leur amour et leur soutien de tous les jours .

A mes amis, plus précisément Assia, Wafa, Fifi, Nabila, Soussou, Karima, Souma, Ilhem et Nahla pour tous les bons moments passés ensemble.

Et particulièrement à mon collègue Mehdi qui m'accompagné durant la réalisation de ce mémoire.

A toutes mes amis

A mes professeurs

A tous ceux que j'aime

yasmine

A Mes chers parents A Toute ma famille

A mes professeurs

Ma chère binôme Yasmine

A Tous ceux qui me sont chers

A Tous mes amis

Je dédie le fruit de mes 18 ans d'études.

Mehdi

Sommaire

Introduction	1
Partie I : Revue bibliographique	
I.1. Cancer de la vessie	
I.1.1. Définition	2
I.1.2. Généralités sur la vessie	2
I.1.2.1. Anatomie.....	2
I.1.2.2. Physiologie et structure histologique.....	4
I.1.3. Types du CV.....	5
I.1.4. Epidémiologie du CV.....	6
I.1.5. Signes, symptômes et démarches diagnostiques et préventives.....	8
I.1.6. Histopathologie du cancer	9
I.1.7. Classification des tumeurs	11
I.1.8. Facteur de risque	13
I.1.9. Traitement du CV	15
I.2. Cancérogenèse de CV	
I.2.1. Etape de cancérogenèse.....	15
I.2.2. Altérations moléculaires du CV.....	15
I.2.3. Angiogenèse.....	16
I.2.4. Voies de signalisation	17
Partie II. Metformine	
II.1. Principaux effets de metformine	22
II.2. Metformine et métabolisme énergétique	23
II.3. Metformine et cancer.....	24
II.4. Mécanismes d'action antitumorale de la metformine	25
II.5. Metformine et CV.....	27

Partie III. Matériel et méthodes

III.1. Recueil des données	28
III.2. Saisie des données et analyses statistique	28
III.4. Examen anatomopathologique	28
III.5. Histologie et microscopie optique.....	28

Partie IV. Résultats et discussion

IV.1. Prévalence du diabète type 1 et 2 dans la wilaya de Jijel.....	30
IV.2. Cancer de la vessie	32
IV.3. Etude anatomopathologique	38
Conclusion	42
Références bibliographiques	43

Liste des abréviations

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AKT: AK strain Transforming

ATP: Adenosine triphosphate

AMP: Adenosine monophosphate

CDKN2A: Cyclin dependent kinase inhibitor 2A

CV : Cancer de la vessie

CCND1 : Gene encodes the cyclin D1 protein

DT1 : Diabète type 1

DT2 : Diabète type 2

EMT: Epithelial-mesenchymal transition

FGFR3: Fibroblast growth factor receptor 3

JAK2: Janus Kinase 2

MAPK: Mitogen-activated protein kinase

MDM2: Mouse double minute 2

mTOR: Mammalian target of rapamycin

MVAC: Chemotherapy combination used to treat advanced bladder cancer and urethralcancer

MIBC: Muscle Invasive Bladder Cancer

NMIBC: Non muscle-invasive Bladder Cancer

PTEN: Phosphatase and Tensin homolog

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

RB1: RB Transcriptional corepressor 1

STAT3: Signal transducer and activator of transcription

TNM: Tumor node metastases

TP53: Tumor protein p53

UCC: Urothelial carcinoma

Wnt: Wingless-related integration site

Introduction

Le cancer de la vessie (CV) est parmi les cancers les plus répandus dans le monde. Avec 549,393 nouveaux cas signalés en 2018 selon les données de GLOBOCAN. Cette maladie peut se présenter sous forme de CV non invasif musculaire et de CV invasif musculaire ou sous forme métastatique de la maladie, chacun ayant des facteurs moléculaires différents (Tran et al., 2021).

Le CV vient au cinquième rang des cancers dans le monde (DE L'AUC., 2021). En Algérie, l'incidence pour les hommes était de 10,3/100,000 personnes par années, ce qui représentait 9,1 % de l'incidence mondiale du cancer. Le risque de cette maladie augmente avec l'âge et la plupart des cas sont diagnostiqués au-dessus de 65 ans. L'incidence est de 5 à 7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes en Algérie et en Afrique du Nord (Hireche et al., 2018). Les principaux facteurs de risque reconnus pour le CV (tabagisme, exposition professionnelle aux amines aromatiques et schistosomiase urinaire) et d'autres facteurs de risque potentiels. La prévalence est plus élevée dans les pays industrialisés (Janković et al., 2007).

Depuis dix ans, le cancer est devenu la principale cause de décès chez les personnes de plus de 65 ans. On estime aussi que le diabète augmente le risque d'incidence du cancer et de mortalité (Zaki et al., 2020). Parmi les mécanismes biologiques liant le diabète et l'obésité à l'hyperglycémie cancéreuse, l'hyperinsulinémie, la résistance à l'insuline, l'augmentation des facteurs de croissance, les hormones stéroïdes et peptides (Anastasi et al., 2018). Les médicaments antidiabétiques peuvent moduler le risque de cancer en impactant directement le métabolisme des cellules cancéreuses comme le metformine, d'une part l'excès d'insuline exogène peut être potentiellement nocif, tandis que d'autres médicaments semblent avoir un impact neutre sur le risque de cancer (Dąbrowski et al., 2021).

Le metformine est un médicament généralement prescrit aux personnes atteintes de diabète de type 2 (DT2) (Yang et al., 2022). Afin de déterminer l'intérêt de la metformine dans la protection et l'atténuation de la progression du CV, nous avons effectué une étude épidémiologique sur l'incidence de diabète et de CV en analysant les paramètres cliniques (répartition chronologique, âge ...). Dans cette étude nous sommes intéressés à décrire l'aspect anatomopathologique des patients atteints du CV qui sont pris en charge au niveau service d'oncologie de l'Hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia de la Wilaya de Jijel.

Revue bibliographique

I.1. Cancer de la vessie (CV)

I.1.1. Définition

Le cancer est une maladie ou un groupe de maladies débilitantes et déprimantes. Le cancer affecte les êtres multicellulaires. Il existe des preuves de cancer chez les ancêtres humains qui remontent à plus d'un million d'années (Chene et al., 2016). Contrairement aux maladies infectieuses, parasitaires et nombreuses maladies environnementales, le cancer n'est pas principalement causé par une entité externe dans notre corps. Les agents destructeurs sont des cellules humaines qui sont passées entre les mailles du filet. Leurs rôles ont été recrutés et, dans certains cas, transformés en organismes pathologiques ou en blocs de construction tumorale (Hausman, 2019).

Le CV est une maladie complexe associée aux taux élevés de morbidité et de mortalité si elle n'est pas traitée de manière optimale (Kamat et al., 2016). Le CV est une tumeur maligne invasive mortelle qui compte pour environ 5 % de tous les décès par cancer chez les humains (Chao et al., 2019). Les hommes sont quatre fois plus susceptibles que les femmes d'avoir un CV (Benslimane et al., 2021). Le CV est le troisième type de cancer le plus courant chez les hommes, représentant 26 pour cent de toutes les tumeurs malignes dans la population masculine (Hamdi et al., 2015).

I.1.2. Généralités sur la vessie

I.1.2.1. Anatomie

La vessie est un organe musculo-membraneux, intermédiaire aux uretères et à l'urètre, et dans laquelle l'urine, sécrétée de façon continue par les reins, s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions. La vessie est un organe distensible et est généralement capable de contenir jusqu'à 500 millilitres d'urine. Elle est située juste derrière la symphyse pubienne. Postérieurement, chez les mâles, le rectum est situé à l'arrière de la vessie (Fig. 01). En dessous, la paroi antérieure du vagin se trouve derrière la vessie chez les femelles (Fig. 02), les muscles du diaphragme pelvien soutiennent la vessie. La vessie est un organe relativement libre dans la graisse sous-cutanée du sous-péritoine, à l'exception de certaines connexions ligamentaires fixes au niveau du col de la vessie. La face supérieure et une partie de la face postérieure de la vessie sont recouvertes de péritoine. La partie inférieure et les côtés inférieurs de la vessie sont couverts par le fascia endopelvien.

En anatomie, la vessie est contiguë avec les uretères au-dessus et l'urètre au-dessous. Il est divisé en quatre parties anatomiques : le sommet ou le dôme, le corps, le fond d'œil et le cou. Le sommet est la partie antérieure de la vessie qui pointe vers la paroi abdominale. Le fond, ou base, est la partie postérieure de la vessie. Le corps est la grande zone située entre le sommet et le fond. Le cou de la vessie est la partie rétrécie de la vessie qui mène à l'urètre (Fig. 01 et 02) (Eylert et al., 2019).

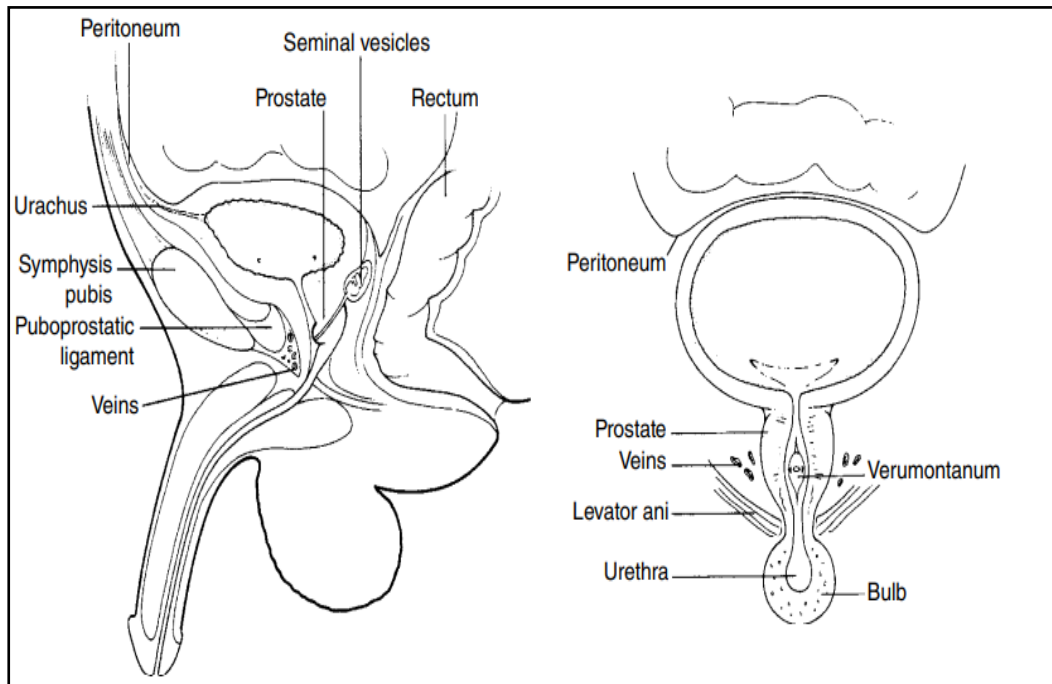


Fig. 01. Principales relations anatomiques de la vessie chez le male (Eylert et al., 2019).

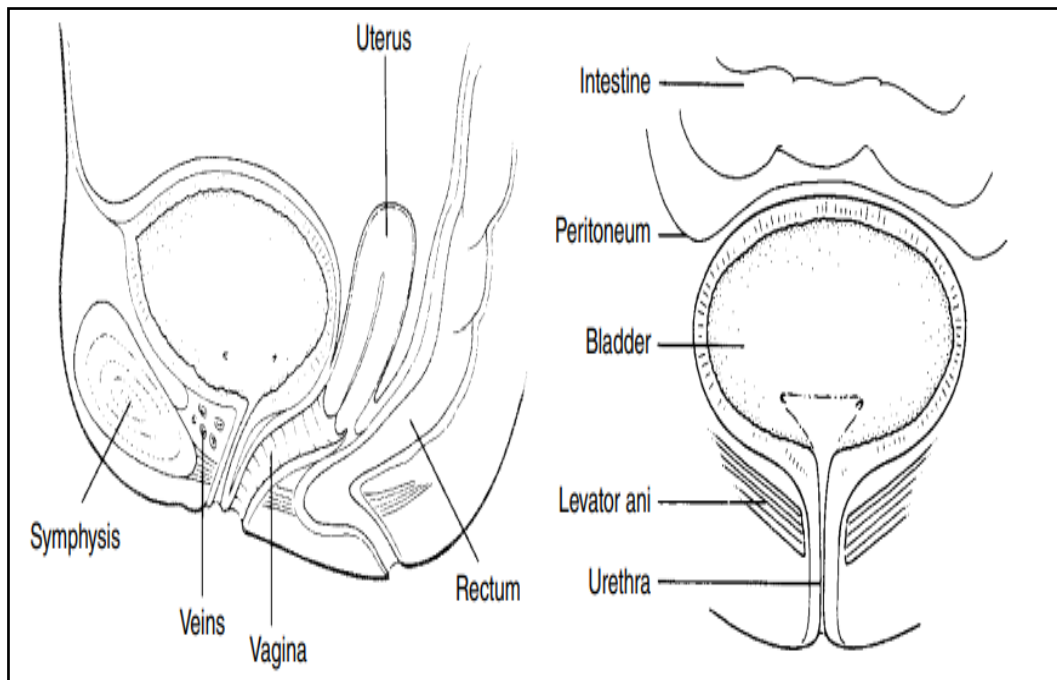


Fig. 02. Principales relations anatomiques de la vessie chez la femelle (Eylert et al., 2019).

I.1.2.2. Physiologie et structure histologique

La fonction de la vessie est de stocker l'urine et d'aider l'organisme à l'expulser à un moment qui lui convient le mieux (Cormier et al., 2021). La notion de longue date a été que l'urine sera déchargé pratiquement inchangé dans la composition une fois qu'il atteint la vessie. Cependant, de nouvelles recherches contredisent cette croyance de longue date, et il est maintenant prouvé que l'épithélium de la vessie peut contrôler la quantité d'eau et de solutés qui sont finalement présents pendant la miction (Lanzotti et al., 2021).

De l'intérieur vers l'extérieur, la structure microscopique de la paroi urinaire de la vessie s'organise comme suit : épithélium, sous-muqueuse, musculuse et adventice (Fig. 03) (Bolla et al., 2022).

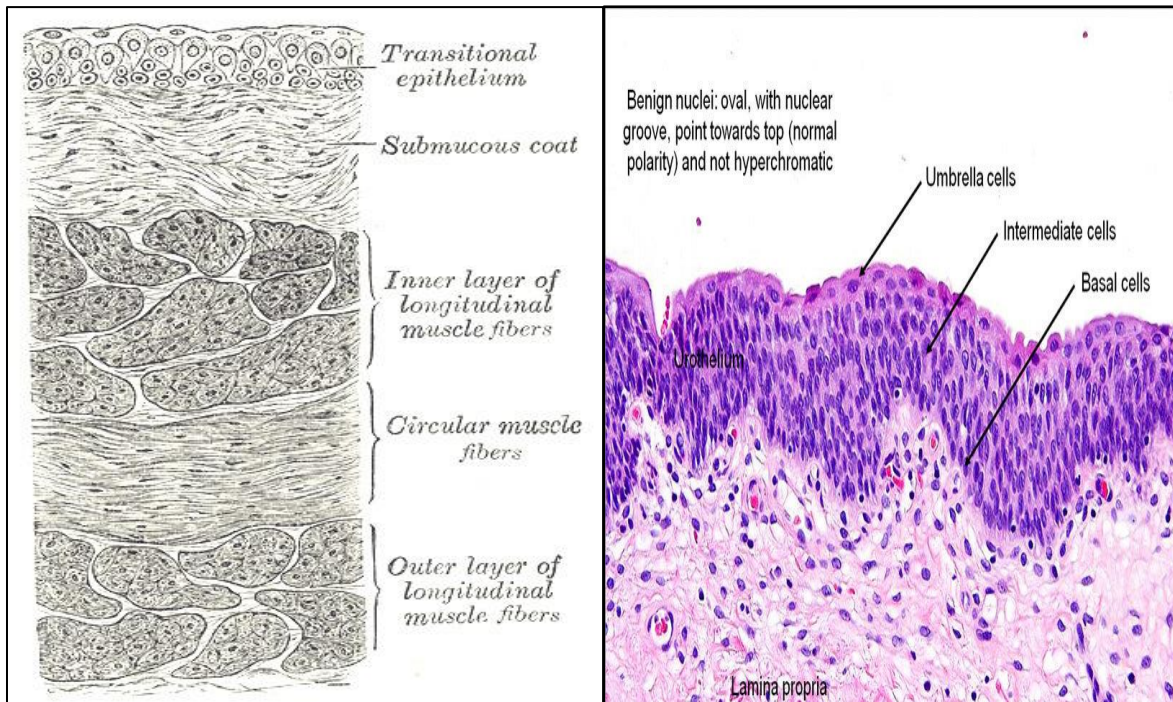


Fig. 03. Structure microscopique de la paroi urinaire (Bolla et al., 2022).

I.1.3. Les types de CV

Le type de CV est déterminé par l'apparition des cellules de la tumeur sous un microscope. Les trois principaux types du cancer de la vessie sont les suivants (ASCO, 2021) :

I.1.3.1. Cancer urothélial

Le carcinome urothélial (UCC) représente environ 90% de tous les CV (Houédé et al., 2022). Elle compte également pour 10 à 15 % de tous les cancers du rein diagnostiqués chez les adultes. Elle commence dans les cellules urothéliales des voies urinaires. Le carcinome à cellules transitionnelles est un autre nom du carcinome urothélial) (DE L'AUC et al., 2021).

I.1.3.2. Cancer des cellules malpighiennes

Les cellules malpighiennes se forment dans la muqueuse de la vessie (Djim et al., 2021). Ces cellules peuvent devenir cancéreuses au fil du temps (Camara et al., 2019). Le carcinome spinocellulaire représente environ 4 % de tous les CV (ASCO, 2021).

I.1.3.3. Adénocarcinome

L'adénocarcinome se développe à partir de cellules glandulaires, représente environ 2 % de tous les CV (Youssef et al., 2020). D'autres types moins courants de CV comprennent le sarcome de la vessie et le CV à petites cellules, entre autres. Les sarcomes de la vessie commencent souvent dans les couches graisseuses ou musculaires de la vessie au niveau du plancher vésical, du trigone et du dôme (Sarr et al., 2020). Le CV à petites cellules est un type rare qui peut se propager à d'autres parties du corps (ASCO, 2021).

I.1.4.Épidémiologie du CV :

I.1.4.1. Dans le monde

La tumeur de la vessie est le deuxième cancer urologique après la prostate avec 573.278 nouveaux cas en 2020 dont 90 % sont diagnostiqués chez les personnes âgées de plus de 60 ans et 200 000 décès (Poweles et al., 2022). Cette pathologie représente 3 % des cancers nouvellement diagnostiqués et occupe la 11^{ème} place en incidence et le 14^{ème} rang en terme de décès tous cancers confondus selon les données de GLOBOCAN publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé en Mars 2021 (Richters et al., 2020).

I.1.4.2. Dans le monde arabe

Le cancer est un problème de santé publique mondial. Les cancers du sein, du poumon, colorectal, de la prostate et de la vessie sont les cancers les plus courants chez les deux sexes dans le monde (Riham et al., 2021). Un schéma similaire peut être trouvé dans la région Moyen-Orient et Afrique du Nord tandis que les cancers de la vessie et de l'estomac sont les cinquième et sixième les plus courants. Les malignités qui se produisent le cancer colorectal est commun dans les pays du Conseil de coopération du Golfe. Le cancer est la quatrième cause de décès avec environ 419000 décès dans la région de la méditerranée orientale. Les cancers du sein, de la vessie, colorectal, du foie et du poumon étaient les causes de décès les plus courantes en 2018, les cas de cancer les plus courants chez les hommes sont le cancer du poumon, du foie et de la prostate, avec respectivement 10,4 %, 8,4 % et 8 % tandis que le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du col de l'utérus sont les cas de cancer les plus courants chez les femmes, avec 34,7 %, 5,7 %. Et 4,6 %, respectivement. Le nombre de patients en oncologie a augmenté de façon spectaculaire. Les études à long terme montrent que l'incidence du cancer augmentera de 1,8 fois d'ici 2030. GLOBOCAN (2020) a signalé le nombre de nouveaux cas de cancer

dans la région arabe chez les hommes et les femmes et tous les âges (Tableau 01) (Al-Shamsi et al., 2022).

Tableau 01. Rang des cas de cancer dans le monde arabe. (CIRC)/GLOBOCAN (2020).

	Country	1st	2nd	3rd	4th	5th
1	Algeria	Breast	Colorectum	Lung	Prostate	Bladder
2	Bahrain	Breast	Colorectum	Lung	NHL	Leukemia
3	Comoros	Cervix uteri	Prostate	Breast	Esophagus	Liver
4	Djibouti	Breast	Cervix uteri	Colorectum	NHL	Prostate
5	Egypt	Liver	Breast	Bladder	NHL	Lung
6	Iraq	Breast	Lung	Colorectum	Leukemia	NHL
7	Jordan	Breast	Colorectum	Lung	Bladder	Leukemia
8	Kuwait	Breast	Colorectum	Thyroid	Prostate	NHL
9	Lebanon	Breast	Lung	Prostate	Colorectum	Bladder
10	Libya	Breast	Colorectum	Lung	Bladder	Prostate
11	Mauritania	Breast	Cervix uteri	Prostate	Liver	Colorectum
12	Morocco	Breast	Lung	Colorectum	Prostate	NHL
13	Oman	Breast	Colorectum	NHL	Stomach	Leukemia
14	Palestine ^a	—	—	—	—	—
15	Qatar	Breast	Colorectum	Prostate	Leukemia	NHL
16	Saudi Arabia	Colorectum	Breast	Thyroid	NHL	Leukemia
17	Somalia	Breast	Cervix uteri	Colorectum	Prostate	Leukemia
18	Sudan	Breast	Colorectum	NHL	Prostate	Leukemia
19	Syria	Breast	Lung	Colorectum	Prostate	Leukemia
20	Tunisia	Breast	Lung	Colorectum	Bladder	Prostate
21	UAE	Breast	Colorectum	Thyroid	Leukemia	Prostate
22	Yemen	Breast	Colorectum	Leukemia	Stomach	NHL

I.1.4.3. En Algérie

Le nombre de patients atteints de cancer en Algérie continue d'augmenter, de manière constante, il est passé de 1,6/100 000 personnes entre 1986 et 1990 à 10,3/100 000 personnes entre 2006 et 2010 chez les hommes et de 0,2 à 1,2/100 000 personnes chez les femmes durant les mêmes périodes (Hamdi et al., 2014). Durant la période 2006/ 2010, il représenté 9,1 % de l'ensemble des cancers incidents et 55 % des cancers urologiques et ça sous l'effet d'un développement socioéconomique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie des Algériens (Raiah et al., 2022).

Le registre national du cancer a été établi sous la forme d'un réseau, avec trois registres régionaux couvrant les régions du Centre (13,5 millions d'habitants), de l'Est (15,8 millions d'habitants) et de l'Ouest (9,9 millions d'habitants), avec des taux de couverture de 94,3 %,

97 % et 86,6 %, respectivement, et un taux de couverture global de 89,6 %, ces dernières années l'Algérie a enregistré 43920 nouveaux cas de cancer, avec une incidence de 112,2 nouveaux cas pour 100000 habitants (93,7 nouveaux cas pour 100000 hommes et 131,7 nouveaux cas pour 100000 femmes). Avec un taux de 14,2 nouveaux cas pour 100000 hommes. Le CV est l'un des cancers les plus courants chez les hommes dans l'Algérie (10,16 nouveaux cas pour 100000 hommes) (Al-Shamsi et al., 2022).

I.1.5. Signes, symptômes et Démarches diagnostiques et préventives

Il n'y a pas de signes spécifiques, mais la grande majorité des patients présentent une hématurie macroscopique comme premier signe, et dans la plupart des cas, il n'y a pas de douleur associée. Moins fréquemment, une miction douloureuse, une difficulté à uriner, une urgence ou une irritation de la vessie, voire une obstruction urétrale, peuvent être les premiers signes (Kadouri et al., 2020). L'œdème des membres inférieurs peut être prédominant dans une maladie localement avancée, une douleur pelvienne ou secondaire avec une compression radiculaire. L'apport de l'examen clinique est limité, parfois une masse douloureuse est palpée dans la région sus-pubienne. Un toucher rectal peut révéler une induration ou un épaississement au fond de la vessie (Batista et al., 2020).

Le diagnostic initial et la surveillance du CV impliquent une combinaison de cystoscopie, imagerie des voies urinaires supérieures, et la cytologie des urines (NG et al., 2021).

La cystoscopie est l'une des interventions les plus courantes pratiquées par un chirurgien urologue (Baboudjian et al., 2020). Elle permet de visualiser directement l'urètre, le sphincter urétral, la prostate, la vessie et les orifices urétéraux. Il existe diverses indications pour effectuer une cystoscopie. Il peut être effectué comme une procédure de bureau simple ou comme une procédure dans la salle d'opération avec le patient sous anesthésie générale (Hong et al., 2019). Cette activité décrit les indications, les contre-indications de la cystoscopie et souligne le rôle de l'équipe interprofessionnelle dans la prise en charge des patients ayant des problèmes urologiques (Engelsgjerd et Deibert, 2021).

I.1.6. Histopathologie de CV

Le CV est une entité hétérogène avec un large éventail de morphologies et de cours cliniques. La majorité de ces cancers sont classés comme carcinome urothélial pur, les restes étant classés comme d'autres variantes histologiques (Moschini et al., 2017).

Les carcinomes urothéliaux subissent fréquemment des différences divergentes, ce qui donne lieu à un large éventail de variantes histologiques. Ces variantes histologiques ne se limitent généralement pas à la vessie, elles peuvent également être présentes dans d'autres sites. Par conséquent, lorsqu'une variante histologique est rencontrée dans la vessie, les métastases provenant d'autres organes doivent toujours être prises en compte et une analyse immunohistochimique doit être utilisée pour confirmer l'origine urothéliale (Thibault et al., 2020). Le carcinome urothélial avec différenciation squameuse est de loin la variante la plus courante (Fig. 04). Alors que avec différenciation glandulaire est une autre variante assez courante, la différenciation squameuse ou glandulaire peut être répandue dans le carcinome urothélial vésical toutefois les termes « carcinome épidermoïde » et « adénocarcinome » sont réservés aux carcinomes de différenciation purement pavimenteuse ou glandulaire, sans composante de carcinome urothélial (Bolega et al., 2019). Plusieurs variantes histologiques rares mais distinctes ont été trouvées dans le CV. La variante micropapillaire est caractérisée par de petits nids de tumeurs ou des papilles entourées d'espaces de rétraction (Fig. 04). Le carcinome urothélial micropapillaire métastase fréquemment aux ganglions lymphatiques locaux et aux sites éloignés. La variante imbriquée est caractérisée par de petits nids de cellules tumorales avec une cytologie fade qui infiltrate la paroi de la vessie. La variante plasmacytoïde est composée de cellules tumorales avec des noyaux excentriques et un cytoplasme éosinophile abondant (Fig. 04), les variantes histologiques du carcinome urothélial de la vessie sont plus susceptibles que le carcinome urothélial classique d'être diagnostiquées à un stade avancé avec une maladie extravésicale (Kamat et al., 2016).

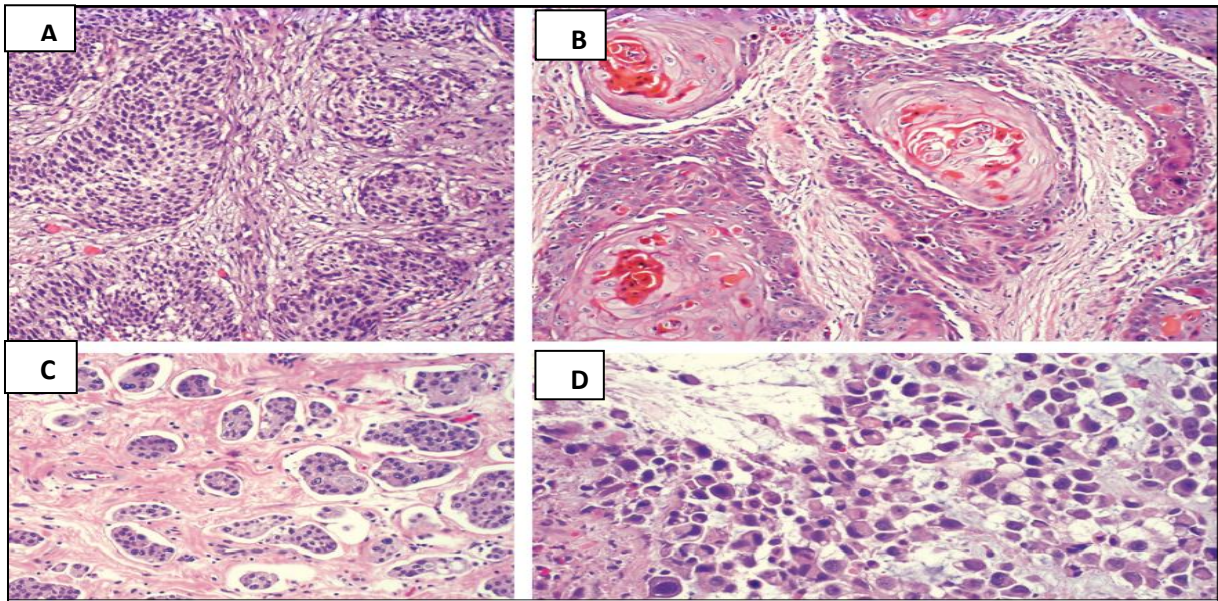


Fig. 04. Variantes histologiques du carcinome urothélial. (A) Carcinome urothélial invasif classique; agrandissement x100. (B) Carcinome urothélial avec différentiation pavimenteuse; agrandissement x100. (C) Variante micropapillaire, agrandissement x100. (D) Variante plasmacytoïde; agrandissement 200 (kamat et al., 2016).

I.1.7. Classification des tumeurs

Les carcinomes urothéliaux sont responsables de la majorité des tumeurs malignes de la vessie. Environ 75 % des patients ont un CV non invasifs au moment de la présentation, tandis que 25 % ont une maladie musculaire invasive ou métastatique (Fig. 05) (Ghita et al., 2020). La plupart des cancers non invasifs de la vessie sont de bas grade, mais la majorité des tumeurs musculaires invasives ou métastatiques sont de haut grade (Fig. 07) (Leon et al., 2022). Les tumeurs de la vessie sont classées comme papillaires, solides ou mélangées morphologiquement. Le type de CV papillaire est le plus courant (Kamat et al., 2016).

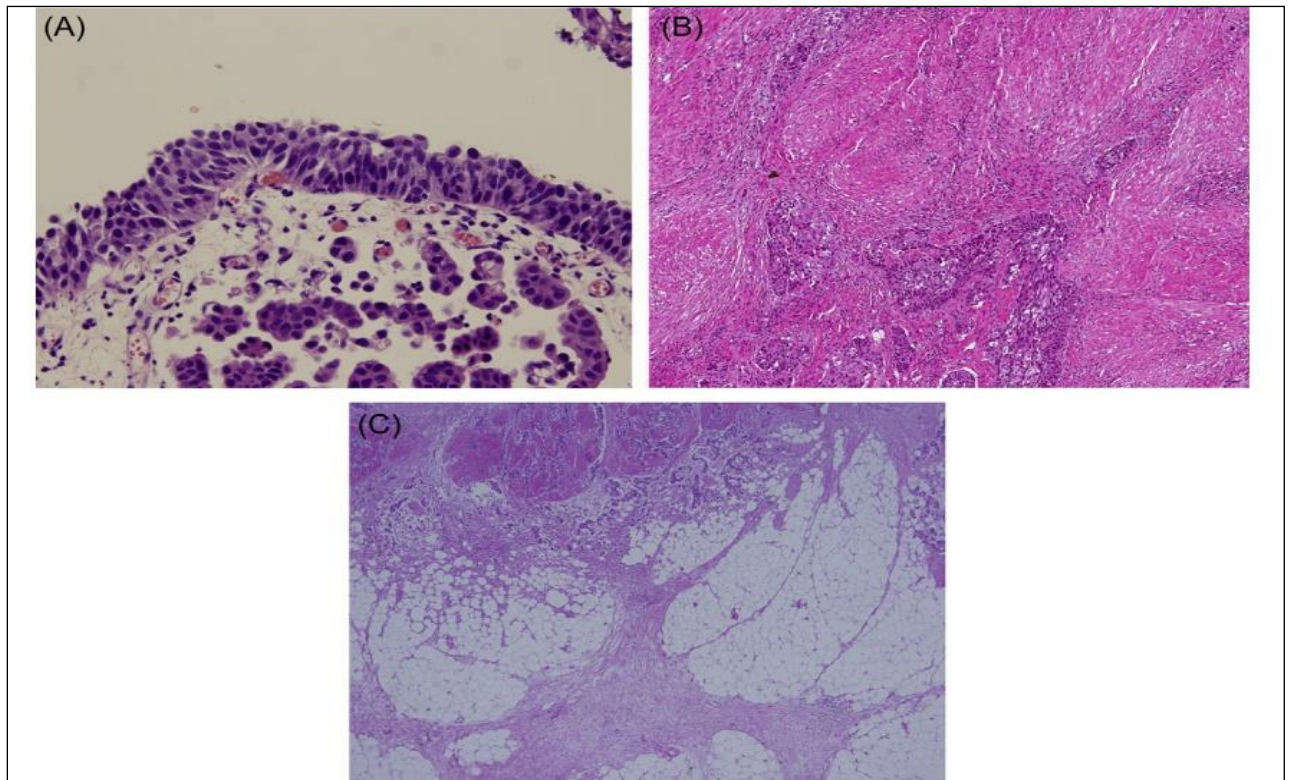


Fig. 05. Catégories T de carcinome urothélial de la vessie. (A) T1 carcinome urothélial invasif avec invasion lamina propria. **(B)** T2 carcinome urothélial invasif avec invasion musculaire propria. **(C)** T3 carcinome urothélial invasif avec invasion de graisse périvésicale (Park et al., 2018).

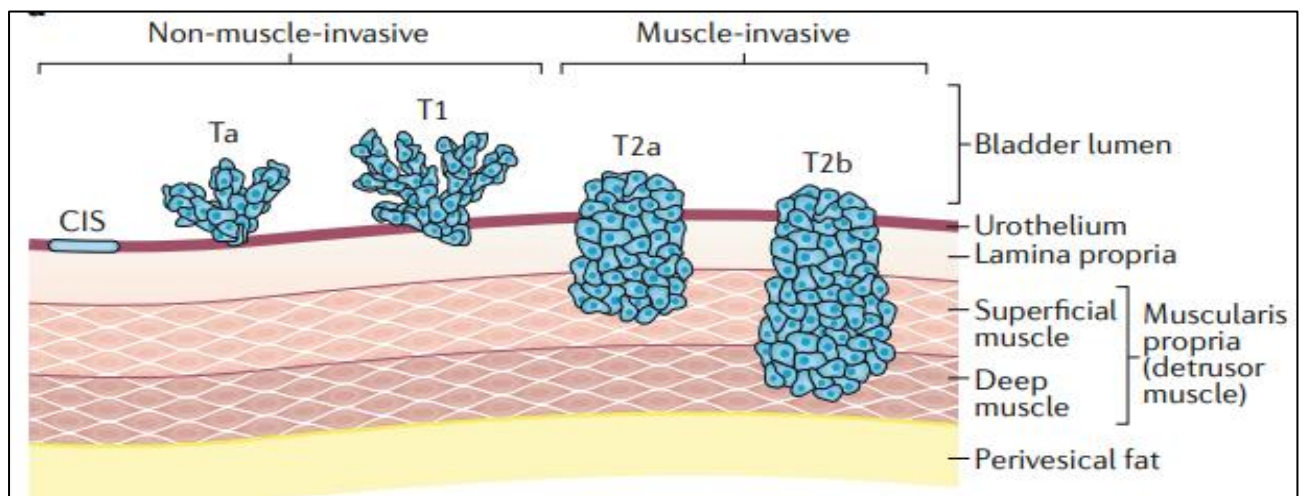


Fig. 06. La stadification du CV invasifs et non invasifs (Jordan et al., 2019).

Le stade du CV est l'un des facteurs les plus importants pour déterminer les options de traitement, profondeur de l'invasion, estimations de la probabilité de récurrence et la progression vers un stade plus avancé (Compérat et al., 2019). Les considérations supplémentaires comprennent de la vessie, comorbidités et espérance de vie au moment du diagnostic (Quarles et al., 2021). Le système des tumeurs, des ganglions et des métastases (TNM) est utilisé pour la stadification du CV (Tableau 02) où T représente l'étendue primaire de la tumeur, N représente la présence et l'étendue des métastases nodales régionales et M représente un cancer métastatique éloigné (Gospodarowicz et al., 2017).

Tableau 02. Système de stadification TNM de CV (Quarles et al., 2021).

If Tumor is ...	Node is ...	And Metastatic invasion is ...	Then Stage would be ...
Ta: Noninvasive papillary carcinoma	N0	M0	0a
Tis: Urothelial carcinoma in situ: "flat tumor"	N0	M0	0is
T1: Tumor invades lamina propria (subepithelial connective tissue)	N0	M0	I
T2: Tumor invades muscularis propria	N0	M0	II
pT2a*: Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)	N0	M0	II
pT2b*: Tumor invades deep muscularis propria (outer half)	N0	M0	II
T3: Tumor invades perivascular tissue	N0	M0	III
pT3a*: Tumor invades perivesical soft tissue microscopically, pT3b*: Tumor invades perivesical soft tissue macroscopically (extravesical mass), T4a: Extravesical tumor invades directly into prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina	N0	M0	IIIA
T1-T4a	N1†	M0	IIIA
T1-T4a	N2†, N3†	M0	IIIB
T4b: Extravesical tumor invades pelvic wall, abdominal wall	Any N	M0	IVA
Any T	Any N	M1a†	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB

I.1.8. Facteurs de risques

Avec un âge moyen du diagnostic entre 70 et 84 ans, l'âge avancé est le plus grand facteur de risque de CV. L'exposition à des substances cancérigènes comme la fumée de tabac (Sharma et al., 2009). Moins souvent, les substances chimiques du benzène et les amines aromatiques, combinée à une diminution liée à l'âge de la capacité de réparer l'ADN (Wigner et al., 2022). Les taux de CV chez les hommes sont plus élevés que chez les femmes, ce qui est traditionnellement attribué à des facteurs environnementaux et liés au mode de vie (Raiah, 2022).

Cependant, le cancérigènes urinaires chez les hommes souffrant d'hypertrophie prostatique et de rétention urinaire qui peut également augmenter le risque (Girodet et al., 2019). L'hématurie est fréquemment attribuée à l'infection, ce qui retarde le diagnostic du CV et par conséquent aggrave le cancer. Les effets des récepteurs hormonaux et les différences génomiques dans certains CV chez les femmes et les hommes, ce qui peut également expliquer les différences de survie (Lenis et al., 2020). Les colorants ou les produits chimiques d'usine sont des exemples d'exposition professionnelle (Espinaet al., 2016). Un agent chimiothérapeutique cytotoxique alkylant, augmentent tous deux le risque de CV (Fafard et al., 2017). Il ya également une composante génétique dans le développement du cancer urothélial qui peut entraîner un risque héréditaire de CV comme le syndrome de Lynch qui est un syndrome génétique autosomique dominant causé par un changement très répandu dans les gènes de réparation de discordance d'ADN (Lenis et al., 2020).

Le diabète sucré, l'obésité et le virus du papillome humain et l'utilisation de la pioglitazone (Actos) pendant plus d'un an est indépendamment associé à un risque légèrement accru de CV (DeGeorge et al., 2017).

I.1.9. Traitement du CV

Les trois stades du CV (carcinome papillaire non invasif [stade Ta], carcinome in situ [stade Tis] et tumeur envahissant la lamina propria [stade T1]) étaient précédemment appelés cancer superficiel de la vessie, mais sont maintenant appelés CV non invasif. La résection transurétrale est utilisée pour traiter ces tumeurs en premier, suivie d'une observation rapprochée, d'une chimiothérapie intravésicale ou d'une immunothérapie. La profondeur et le degré d'invasion tumorale, l'exhaustivité de la résection et la probabilité estimée de récurrence sont des facteurs clés qui guident l'utilisation de la thérapie intravésicale. Pour les cancers de Ta de faible grade sont traités uniquement par la résection (Sharma et al., 2009).

Le traitement standard pour le cancer de la vessie invasif est la cystectomie radicale avec lymphadénectomie pelvienne (stade T2 et plus), des taux de survie à long terme sans maladie pouvant atteindre 70 % sont possibles si la pathologie ne révèle aucune maladie extravésicale. Chez les hommes, la cystectomie radicale entraîne une cystoprostatectomie, et chez les femmes, une cystectomie (généralement combinée à une hystérectomie), suivie d'une procédure de diversion urinaire (Gabriel et al., 2022).

La chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante a été exploré chez les patients atteints d'une maladie invasive musculaire et est mieux réservé aux patients à risque élevé (DE l'AUC et al., 2021). La combinaison gemcitabine (Gemzar) et cisplatine (Platinol) est le traitement standard pour la plupart des patients en raison de son toxicité plus faible. La combinaison de méthotrexate, vinblastine, la doxorubicine (Adriamycin) et le cisplatine ont une efficacité comparable à celle de la gemcitabine/cisplatine; toutefois, la toxicité limite son utilisation. La chimiothérapie n'est pas utilisée pour les cancers non urothéliaux, tels que le carcinome spinocellulaire ou l'adénocarcinome, qui sont principalement traités avec cystectomie (Sharma et al., 2009).

I.2.Cancérogenèse

I.2.1. Etapes de cancérogenèse

La cancérogenèse est reconnue comme un processus à plusieurs étapes/à plusieurs voies dans lequel des altérations moléculaires et cellulaires distinctes se produisent, consistant en des étapes distinctes, mais étroitement liées, d'initiation, de promotion et de progression (Siddiqui et al., 2015). Ce processus prend des années et commence avec une seule cellule dans laquelle les bons gènes sont mutés de sorte que la cellule ne meurt pas correctement et commence à proliférer anormalement. Ensuite, d'autres mutations se produisent qui choisissent pour les cellules à croissance plus rapide dans cette population conduisant à une tumeur à croissance rapide et malignité. Au moment où les cellules sont cancéreuses, les proto-oncogènes ont été activés et les gènes suppresseurs de tumeur inactivés. Même au sein du même type de tumeur, les gènes spécifiques mutés peuvent varier d'une personne à la personne faisant du cancer une maladie unique pour chaque individu (Pitot et al., 1993).

Le cancer urothélial est l'une des sources d'information les plus importantes sur les événements mutationnels qui sous-tendent le développement du CV humaine (McConkey et al., 2010). Les changements génomiques dans le cancer urothélial activent les voies de transduction des signaux MAPK, PI3K/AKT et NOTCH qui augmentent la prolifération cellulaire et la survie des cellules (Hoffmann et al., 2021). La progression des carcinomes et l'invasivité sont étroitement liées à la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) se compose du commutateur dynamique et réversible d'un non-motile épithélial à un phénotype motile mésenchymateux , l'EMT est induit par plusieurs facteurs de transcription, ces facteurs répriment l'expression des protéines épithéliales liées telles que la cytokératine et E-cadhérine (qui sont des médiateurs de jonctions de cellules à cellules) Cependant les cellules tumorales épithéliales subissent des changements transitoires entraînant un phénotype mésenchymateux caractérisé par une perte de jonctions cellulaires, des changements dans l'adhésion cellule-matrice, une perte de polarité apicobasal, changements cytosquelettiques et une contractilité et une motilité accrues . Ces caractéristiques permettent aux cellules tumorales de se libérer des cellules voisines et de migrer vers des régions éloignées. Ainsi l'EMT est un processus clé dans la progression tumorale, le caractère invasif et la métastase (Iruzubieta et al., 2021).

I.2.2. Angiogenèse

L'angiogenèse joue un rôle important dans le CV (Chu et al., 2018). Dans le processus tumoral, il s'agit d'une rupture d'équilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques, permettant à la tumeur d'acquies un réseau vasculaire propre pour croître sans restriction et avoir un accès direct à la circulation sanguine. L'acquisition du phénotype angiogénique est une étape clé dans la progression tumorale et le développement métastatique et se mesure par la densité des microvaisseaux tumoraux (microvascular density : MVD). Il s'acquies soit par augmentation d'expression des facteurs pro-VEGF, -bFGF, -thymidine phosphorylase..., soit par diminution des facteurs anti-thrombospondine-1, angiostatine, endostatine..., soit les deux combinés (Wallerand et al., 2008).

I.2.3. Altérations moléculaires du CV

Presque tous les cancers ont des défauts dans les gènes codant les protéines qui contrôlent le cycle cellulaire en phase G1. L'inactivation de TP53, RB1 et CDKN2A est courante et a une importance pronostique défavorable. Compte tenu de l'amplification ou de la surexpression du MDM2, on a prédit que la fonction p53 serait inactive dans 76 % des cancers. De même, la perte de RB1 est fréquente, et l'amplification et la surexpression d'E2F3, qui est normalement réprimée par RB1, sont associées à la perte de RB1 ou p16 dans MIBC. La cycline D1 (CCND1) et le CCND3 sont impliqués dans le CNIBM. Le CCND1 (11q13) est amplifié dans 20 % des cancers de la vessie (Fig. 07). L'expression nucléaire élevée dans 33 % des tumeurs de stade Ta et T1 était associée à un indice de prolifération plus élevé et à une diminution de la survie sans maladie. Une forte expression du CCND3 (dans 13 % des CNMI) a également été associée à une diminution de la survivance. L'expression régulée de ces cyclines peut représenter un mécanisme plus spécifique d'inactivation du point de contrôle G1 (Knowles et al., 2015).

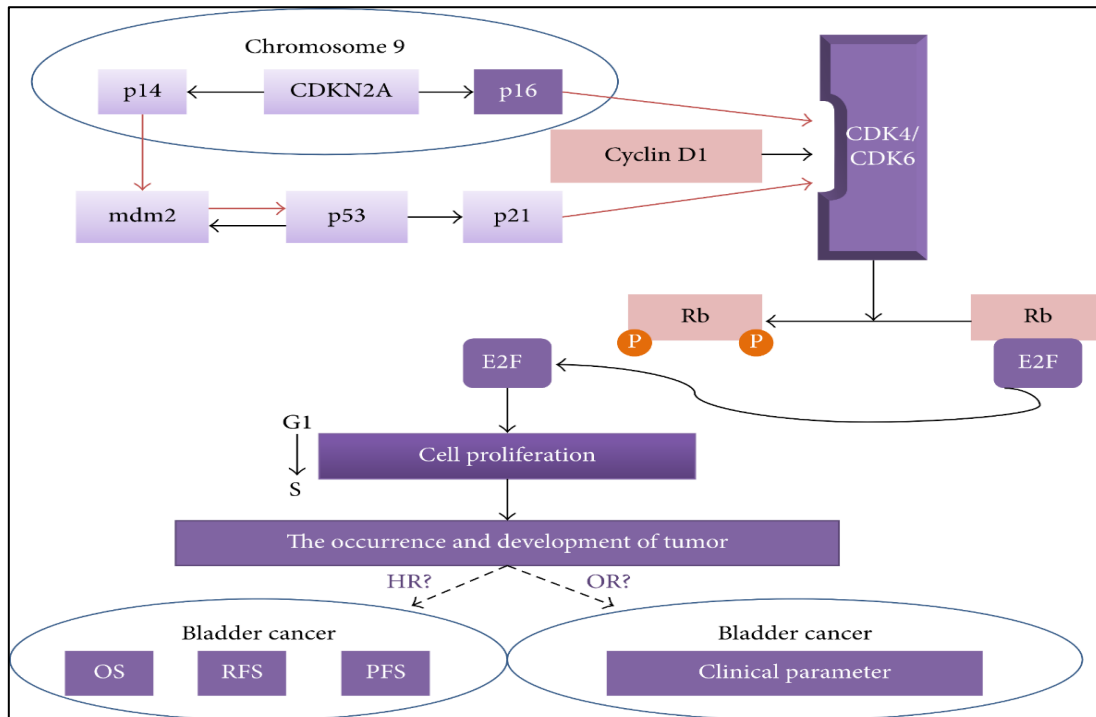


Fig. 07. Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule (Ku et al., 2016).

I.2.4. Voies de signalisation

Les principales voies de signalisation impliquées dans le CV, sont PI3K/AKT/mTOR, Ras/Raf/MEK/MAPK, Wnt/b-catenin, Notch,, JAK/STAT (Chestnut et al.,2021).

I .2.4.1. PI3K/AKT/mTOR

La voie de signalisation (PI3K/AKT/mTOR) est centrale à la régulation (Xu et al., 2020). De multiples processus métaboliques cellulaires (Fig. 08), la croissance cellulaire, la prolifération et la survie.Plusieurs altérations de la voie PI3K/AKT/mTOR ont été observées dans le CV. La perte de la voie de suppression du PTEN est associée à une augmentation de la mortalité, des métastases et du caractère envahissant. Il y a jusqu'à 30 % des MIBC ont muté du PTEN ou perdu leur hétérozygoté. Une mutation du gène PIK3CA a été signalée dans 25% des cas de CV. PIK3CA encode pour le domaine catalytique de PI3K, et la mutation est associée à une maladie superficielle de faible grade. Une activité mTOR accrue est observée chez 55% de MIBC et elle augmente la croissance tumorale et la survie par angiogénèse (Hernández-Prat et al., 2019) . Les autres mutations comprennent le TSC1, un effecteur en aval de l'AKT, qui a été signalé pour se produire dans 11,7% des CV, et les mutations de l'AKT, qui ont été impliqués

dans la résistance à la voie de ligand apoptose-inducteur de facteur de nécrose tumorale (Knowles et al., 2015).

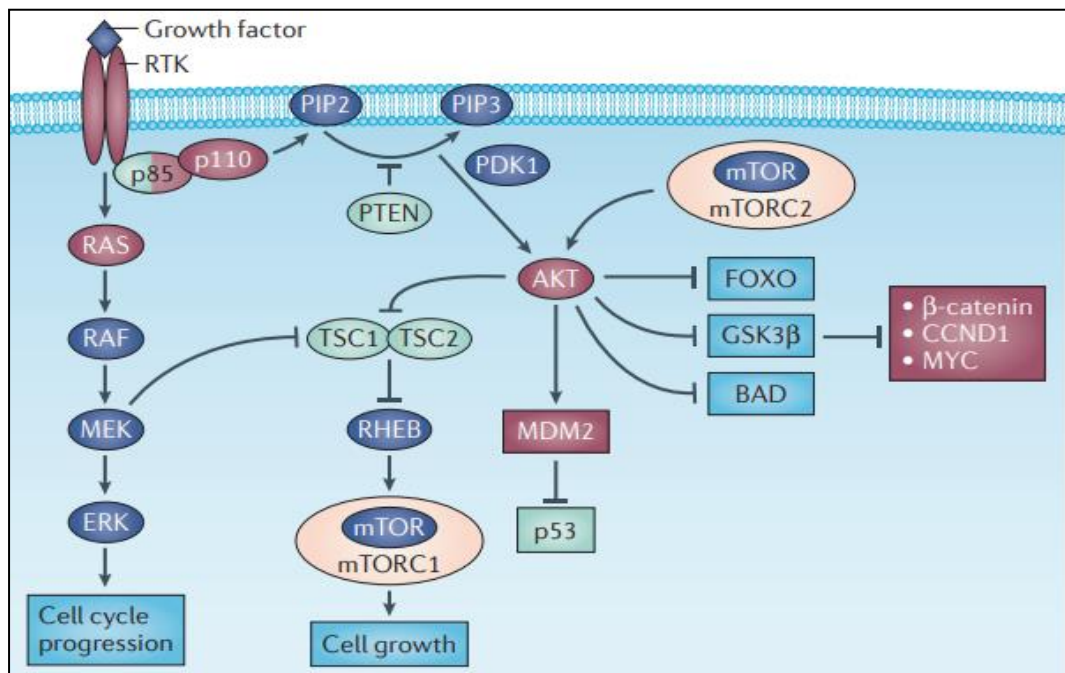


Fig. 08. Les voies PI3K et MAPK dans le cancer de la vessie (Knowles et al., 2015).

I.2.4.2. Ras/Raf/MEK/MAPK

La cascade de signalisation RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) régule les fonctions cellulaires fondamentales comme la croissance, la survie et la différenciation. Afin d'effectuer des fonctions cellulaires, la voie MAPK intègre également des signaux provenant de réseaux intracellulaires complexes (Fig. 08) (Degirmenci et al., 2020).

Cette cascade s'amorce avec l'activation de Ras par un récepteur tyrosine kinase. GTPbound Ras active ensuite la kinase Raf, qui phosphorylate et active MEK, MEK active deux facteurs de transcription Jun et Fos pour entrer dans le noyau et augmenter l'expression des gènes essentiels à la prolifération cellulaire et la survie. Deux voies distinctes de MAPK sont celles médiées par JNK et p38, qui travaillent pour inhiber la prolifération cellulaire et induire l'apoptose. L'activation MAPK par mutation Ras ou FGFR3 est conduit a la pathogénèse du cancer de la vessie. Les deux conduisent à l'activation en aval de MAPK (Knowles et al., 2015).

I.2.4.3. Voie NOTCH

Les altérations de la voie NOTCH sont fréquentes dans de multiples cancers (Maraver et al., 2015). Le lien entre la voie Notch et le cancer a été élargi pour inclure un large éventail de cancers. La voie est distincte en ce qu'elle peut être oncogène ou suppresseur de tumeur en fonction du type de tumeur. Les récepteurs NOTCH, par exemple, présentent des mutations de gain de fonction qui rendent le récepteur constitutivement actif dans T-ALL. Les récepteurs NOTCH, quant à eux, sont mutés dans les leucémies myéloïdes et les carcinomes spinocellulaires de l'œsophage, de la peau, des poumons, vessie et du cou (Fernandez-Marcos et al., 2015).

I.2.4.4. Voie de signalisation Wnt/-catenin

La voie de signalisation Wnt/-catenin est un axe de signalisation conservé impliqué dans une variété de processus physiologiques, y compris la prolifération, la différenciation, l'apoptose, la migration, l'invasion et l'homéostasie des tissus (Liu et al., 2022). La dysrégulation de la cascade de Wnt/-catenin a joué un rôle dans le développement et la progression de certaines tumeurs solides et de tumeurs hématologiques malignes (Zhang et al., 2020).

La voie Wnt/b-caténine a d'abord été impliquée dans le CV (Vaghari-Tabari et al., 2021). Cette voie a fait l'objet d'une attention pourrait avoir une importance pronostique pour le MIBC. De plus, une altération des molécules de la famille des Wnt est observée dans jusqu'à 73 % des MIBC naïfs et des NMIBC de haut grade, la perte de certains inhibiteurs de la voie Wnt a été étudiée comme prédicteur indépendant du MIBC. Wnt croise les voies PI3K et MAPK pour promouvoir la tumorigenèse (Knowles et al., 2015).

I.2.4.5. Voie JAK2/STAT3

Les transducteurs Janus kinase/signal et les activateurs de transcription (JAK/STAT) stimulent la prolifération cellulaire, la migration, l'apoptose (Khera et al., 2022).

Cette voie est initiée par la liaison des ligands, y compris les cytokines, les interférons et les interleukines aux récepteurs cellulaires respectifs. La liaison induit la dimérisation des récepteurs et la transphosphorylation subséquente des JAK associés, qui recrutent les STAT dans la membrane cellulaire. Les STATs sont alors phosphorylés, conduisant à la formation d'homo et d'hétérodimères qui se transfèrent au noyau (Fig. 09). Il a été démontré que la voie JAK/STAT interagit avec d'autres voies cellulaires, y compris la voie PI3K/AKT/mTOR et la voie MAPK/ERK : les JAKs activés sont capables de phosphoryler PI3K ainsi que l'effecteur

Grb2 de la signalisation MAPK. L'activité de JAK2/STAT3 augmentait la migration et l'invasion des cellules cancéreuse. L'activation de STAT3 est considérée comme une étape la stimulation de l'EGF et la migration et la prolifération des tumeurs de la vessie qui en résultent. De plus développer une maladie invasive directement à partir du carcinome-in situ, suggérant le rôle de STAT3 dans l'invasion tumorale (Knowles et al., 2015).

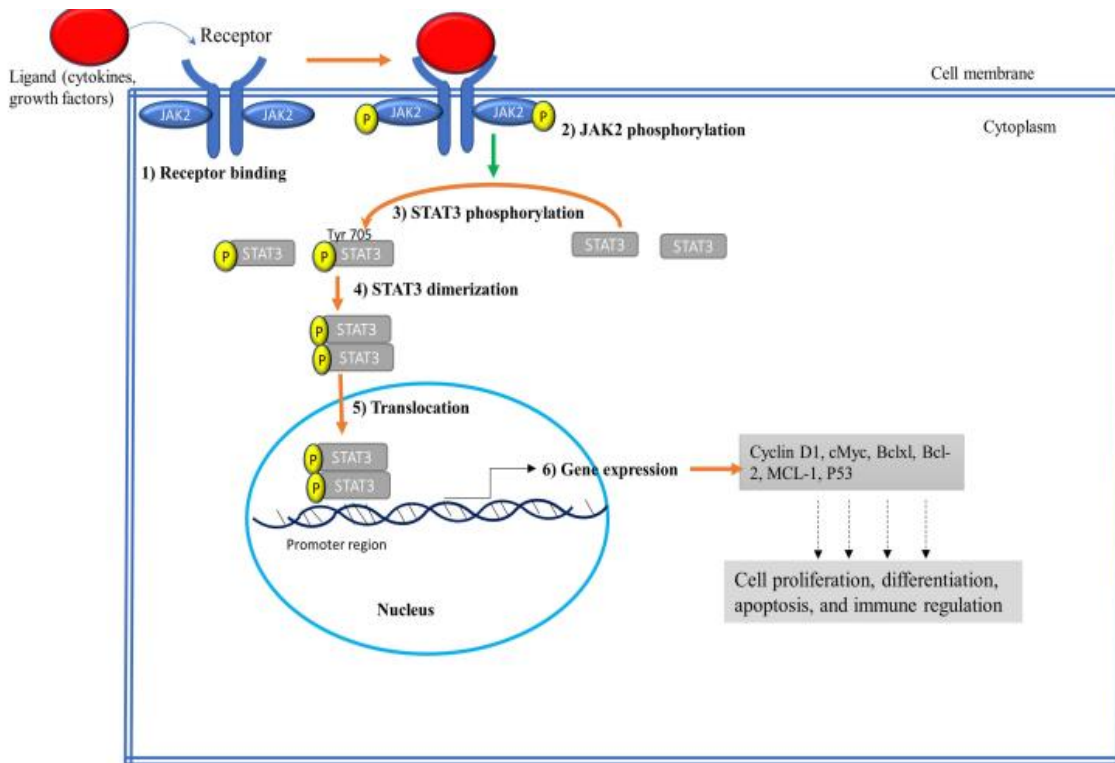


Fig. 09. Représentation schématique de la voie de signalisation JAK2/STAT3 (Mengie et al., 2022).

II. Metformine

La metformine (1,1-diméthylbiguanide hydrochloride) est un antidiabétique oral de la famille des biguanides (Fig. 10). Les biguanides tirent leur origine d'un alcaloïde, la galéine, issue du galéga officinal (*Galega officinalis*), une plante légumineuse utilisée dans l'Europe médiévale pour soigner la polyurie chez des sujets diabétiques (Flory et al., 2019).

La metformine a été décrite en 1929 et testée comme antidiabétique chez l'homme en 1957 par le français Jean Sterne (Baily et al., 2017). Deux autres biguanides, la phenformine et la buformine, sont utilisées à la même époque, mais à cause d'un risque d'acidose fatale important, elles ont été retirées du marché. Unique représentante de la classe des biguanides, la metformine est aujourd'hui l'antidiabétique oral de référence pour traiter le diabète de type 2 (Flory et al., 2019).

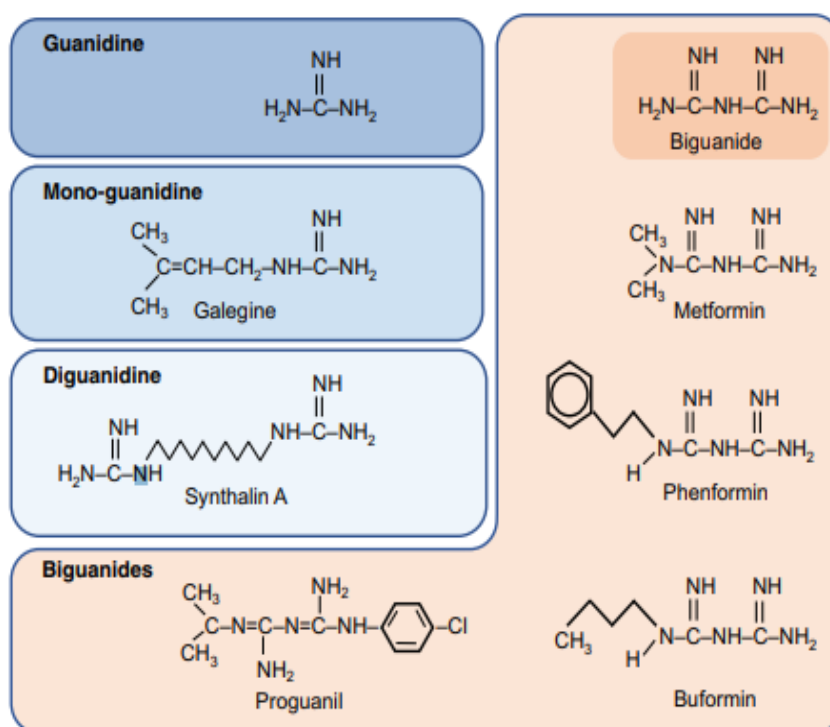


Fig. 10. Structure de la guanidine et des composés apparentés (Bailey et al., 2017).

II.1. Principaux effets de metformine

La metformine exerce ses effets antidiabétiques principalement au niveau du foie, par l'inhibition de la gluconéogenèse et dans une moindre mesure au niveau de l'intestin et le muscle, pour aboutir à une diminution de l'hyperglycémie et des lipides circulants, ainsi qu'à une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Malik et al., 2018).

Ces améliorations procurent de manière indirecte une protection cardiovasculaire et un effet antitumoral. De plus, la metformine est un perturbateur du métabolisme énergétique qui cible la mitochondrie des cellules cancéreuses agit directement sur les cellules cancéreuses, elle inhibe leur prolifération, la croissance tumorale et la formation de métastases dans de nombreux modèles expérimentaux de cancer (Fig. 11) (Bost et al., 2021). Par ailleurs, la metformine aurait un effet neuroprotecteur dans les pathologies neurodégénératives (Hussein et al., 2019). Les effets bénéfiques de la metformine s'apparentent à ceux observés au cours de la restriction calorique, lesquels concourent à prolonger l'espérance de vie. Ainsi, la metformine peut être considérée comme un mimétique de la restriction calorique qui pourrait avoir des propriétés anti-âge (Foretz et al., 2014).

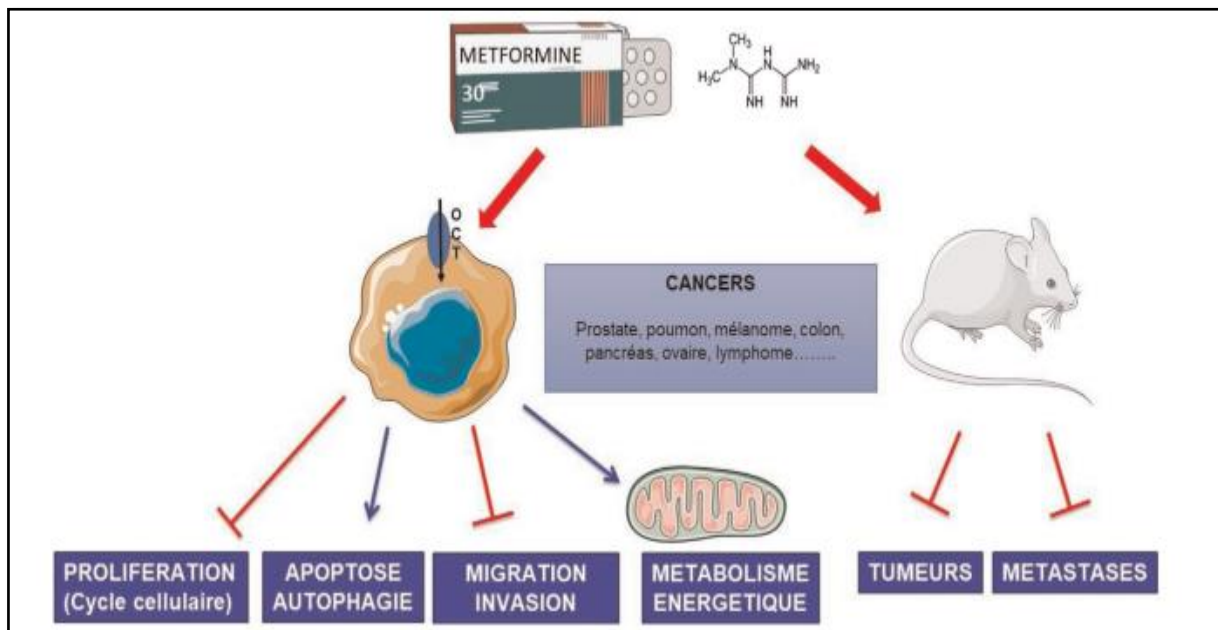


Fig. 11. Les différents effets anti-tumoraux de metformine in vitro et in vivo (Bost et al., 2021).

II.2. Metformine et métabolisme énergétique

Le foie occupe une place centrale dans l'action antihyperglycémique de la metformine. En effet, celle-ci réduit l'hyperglycémie en diminuant la production de glucose hépatique par inhibition de la gluconéogenèse, qui est anormalement augmentée chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) (Foretz et al., 2021).

La metformine est transportée dans les hépatocytes par le transporteur OCT1 (organic cation transporter 1) est le principale transporteur de la metformine (Shu et al., 2007). Dans la cellule, elle inhibe partiellement la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau du complexe I qui est sa cible primaire. Il en résulte une diminution du niveau d'énergie dans la cellule qui se traduit par une baisse des concentrations intracellulaires d'ATP et une augmentation concomitante des concentrations d'AMP (Fig. 12). La gluconéogenèse est une voie métabolique énergivore qui nécessite 4 ATP et 2 GTP par molécule de glucose produite. La diminution d'ATP en réponse à la metformine réduit en conséquence la production du glucose (Foretz et al., 2021). De plus, l'accumulation de l'AMP inhibe de manière allostérique la fructose-1,6-diphosphatase, une enzyme clé de la gluconéogenèse, et diminue l'activation de l'adénylate cyclase stimulée par le glucagon. Il en résulte une diminution du flux gluconéogénique et une amélioration de l'hyperglycémie chez le patient de DT2 (Miller et al., 2013).

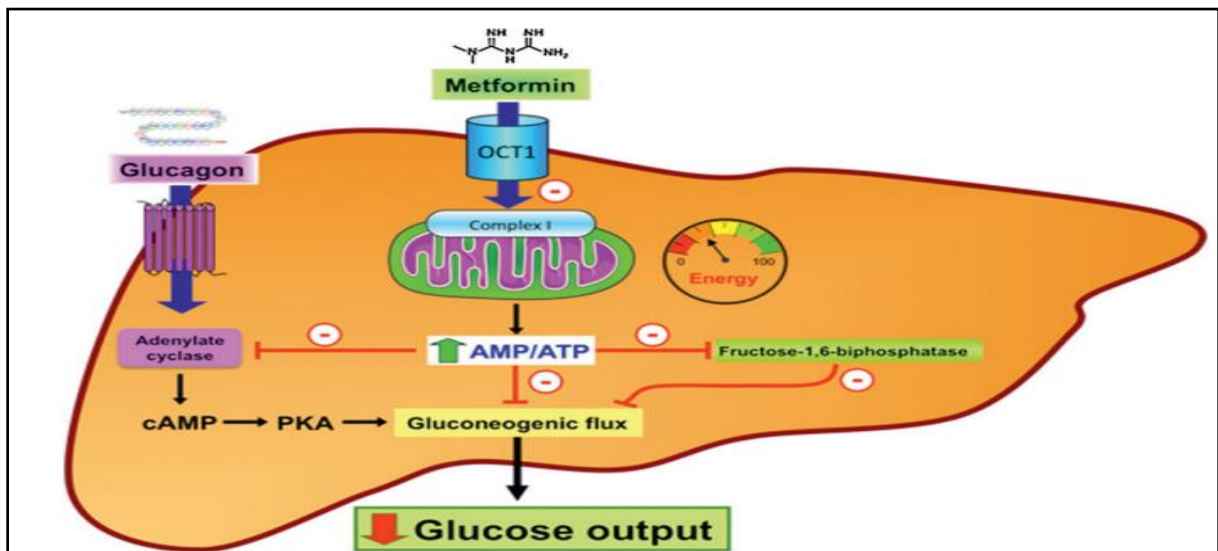


Fig. 12. Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie (Viollet et al., 2013).

II.3. Metformine et cancer

La metformine est la base du traitement médicamenteux du diabète de type 2 (DT2), et qui pourrait avoir des effets particuliers sur certains cancers (Scheen et al., 2020). L'effet antinéoplasique de la metformine a été observé dans de nombreux types de cancers différents tels que les cancers pancréatiques, colorectaux, du sein et du foie, suggérant son utilisation en tant qu'agent anticancéreux (Li et al., 2018).

La metformine peut modifier le risque du cancer en réduisant l'hyperinsulinémie associées à la résistance à l'insuline et l'augmentation de l'IGF-1 libre circulant (considéré comme un facteur de croissance de cellules cancéreuses), cela peut être suffisant pour inhiber la croissance tumorale (Tanaka et al., 2021). Le diabète est défini par une hyperglycémie survenant lorsque la quantité d'insuline plasmatique n'est plus suffisamment et /ou assez active par rapport aux besoins de l'organisme (Zhou et al., 2018). Le DT2 est devenu un réel problème de santé publique dans les pays développés et en voie de développement. Il est la forme la plus fréquente de diabète (90 % des cas), 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 risque relatif de survenue d'un cancer associée à un DT2 est très prononcé pour les cancers du foie, du pancréas et de l'endomètre et un lien a également été identifié avec les cancers du côlon, du sein et de la vessie (Chowdhury, 2010 ; Giovannucci et al., 2010).

L'hyperglycémie est une caractéristique de base des patients DT2. Elle pourrait contribuer à améliorer la survie et la croissance des cellules cancéreuses puisque le glucose est le substrat énergétique préférentiel des cellules en phase de prolifération. En effet, la plupart des cellules cancéreuses ont une absorption de glucose fortement dépendante de l'insuline et hautement régulée (Giovannucci et al., 2010). L'hyperinsulinémie peut contribuer à une augmentation de la prolifération cellulaire via l'activation du récepteur de l'insuline (Pollak, 2008). Le récepteur de l'insuline fait partie d'une voie de signalisation de la croissance, à travers l'activation de Ras et Akt (Frasca et al., 2008 ; Zi et al., 2018).

La production du facteur de croissance IGF qui agit comme un facteur de croissance dans le développement tumoral, il est également augmenté et a un impact sur la prolifération des cellules dans divers organes tels que le foie, le pancréas et le côlon, par le biais du récepteur IGF-R (Fig. 13). L'amplification de la prolifération cellulaire augmente les probabilités de mutations de l'ADN des cellules saines et donc de développer une tumeur. L'activation de la

protéine Akt permet également d'inhiber les mécanismes d'apoptose via l'activation des facteurs anti-apoptotiques NFκB et BAD (Gallagher et al., 2010).

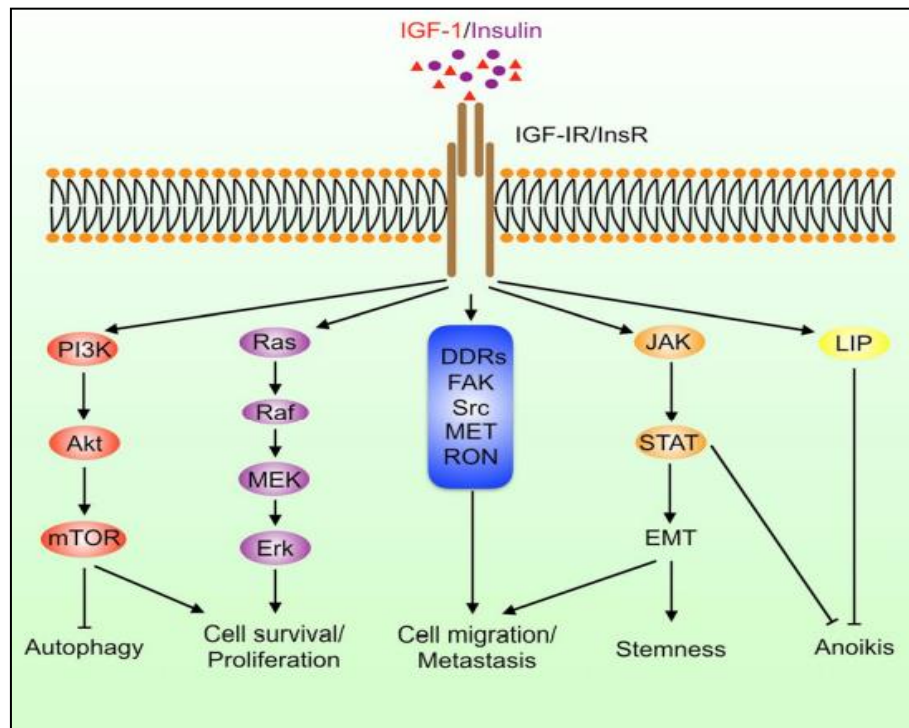


Fig.13. Induction de la prolifération cellulaire par hyper-insulinémie (Hua et al., 2020).

II.4. Mécanismes d'action antitumorale de la metformine

Le mécanisme d'action de la metformine sur les cellules cancéreuses peut être divisé en deux catégories distinctes : les effets indirects découlant du mécanisme d'action de la metformine sur le DT2 et les effets directs de la metformine sur les cellules cancéreuses (Viollet et al., 2011). Plusieurs études ont indiqué que l'effet antiprolifératif direct de la metformine était dépendant de l'activation de l'AMPK (AMP-activated Protein Kinase) suite à l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale (Bost et al., 2021). La Figure 15 résume les différents impacts de la metformine sur les voies de signalisation menant à une inhibition de la prolifération cellulaire. La metformine utilise essentiellement les transporteurs OCT1 (Organic Cation transporter 1) pour pénétrer au sein des cellules (Shu et al., 2007). L'inhibition du complexe I de la mitochondrie réduit la consommation d'oxygène et la synthèse d'ATP, induisant un dérèglement du métabolisme énergétique de la cellule. Les niveaux d'AMP augmentent et activent l'AMPK via l'activation de LKB1 (Liver Kinase B1) (Sarai et al., 2019). Plusieurs actions vont alors permettre l'inhibition du complexe mTOR (Vancura et al.,

2018) : principalement l'activation de l'AMPK qui inhibe le complexe mTOR et l'inhibition de la chaîne de transport des électrons qui potentialise habituellement l'action du complexe mTOR et l'action inhibitrice directe de la metformine sur ce complexe (Fig. 14) (Bost et al., 2021).

L'action inhibitrice de la metformine sur le complexe mTOR est basée sur l'activation de certains mécanismes indépendants de l'AMPK et impliquant les GTPases et la protéine REDD1 qui sont des inhibiteurs directs de mTOR (Bost et al., 2021). La voie PI3K/Akt, inhibée indirectement par la metformine via une diminution du taux d'insuline dans le sang facilite également l'inhibition du complexe mTOR. La voie de signalisation mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex I) régule négativement les signaux nutritionnels et mitogènes impliqués dans le contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire (Contenti-Liprandi, 2022). Aussi l'activation de l'AMPK par la metformine conduit également à une diminution de l'expression de la cycline D1, l'AMPK régule l'expression et la phosphorylation de la protéine suppresseur de tumeurs p53. D'une part, l'absence de p53 pourrait faciliter l'action antiproliférative de la metformine et d'autre part, p53 pourrait être nécessaire pour l'action de la metformine sur l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose qui induit un arrêt du cycle cellulaire (Sahra et al., 2011).

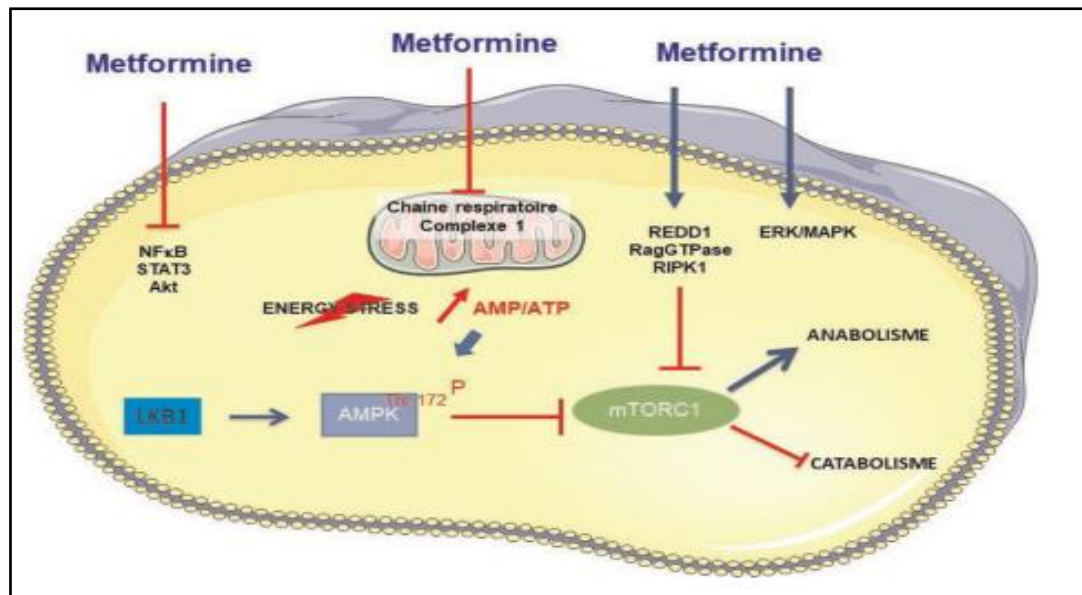


Fig. 14. Mécanismes d'action antiprolifératifs de la metformine sur les cellules cancéreuses (Bost et al., 2021).

II.5. Metformine et CV

La metformine fait un effet positif sur l'inhibition du développement de CV et sur le traitement d'une tumeur, et que cet effet dépendait de la dose de metformine administrée ou de la durée du traitement (Scheen, 2018).

Les cellules cancéreuses ont un métabolisme essentiellement basé sur l'utilisation du glucose pour la production d'énergie, elles préfèrent mettre en œuvre un mécanisme de glycolyse plutôt que d'utiliser la phosphorylation oxydative des mitochondries. Néanmoins, elles produisent les métabolites nécessaires aux différentes voies de biosynthèse utilisées lors de la prolifération cellulaire à l'aide des mitochondries (Laussel, 2021). De plus, en cas d'hypoglycémie, elles sont tout à fait capables de s'adapter en privilégiant la phosphorylation oxydative (Bost et Tanti, 2021). La metformine induit une crise énergétique des cellules cancéreuses en impactant ces deux voies énergétiques : elle réduit l'apport en glucose des cellules ce qui diminue la production d'énergie par glycolyse et dérègle la chaîne respiratoire mitochondriale (Viollet et al., 2012). Par ces actions, elle force donc les cellules cancéreuses à s'engager dans un processus de survie cellulaire, notamment par l'activation de la protéine p53. Cette protéine est impliquée dans la régulation des processus d'autophagie. Cependant, de nombreux types de cellules cancéreuses sont déficients en p53 et sont donc incapables de répondre à ces modifications métaboliques, conduisant à la mort des cellules par apoptose (Buzzai et al., 2007).

Une influence de la metformine au niveau du cycle cellulaire a également été démontrée. La metformine aurait un impact négatif sur l'expression de la protéine Cycline D1, ce qui mènerait à un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 (Delehedde, 2019). La metformine a également démontré d'autres effets sur le métabolisme des cellules cancéreuses. Elle possède par exemple une action inhibitrice intéressante sur les cellules souches cancéreuses. Ces cellules sont souvent à l'origine des résistances développées vis-à-vis des chimiothérapies et de la radiothérapie. La metformine permet ainsi d'améliorer la réponse aux traitements en ciblant ces cellules au sein de la tumeur (Song et al., 2012 ;Bost, 2021).

Matériel et méthodes



III.1. Recueil des données

Le travail a été effectué avec un matériel constitué des dossiers médicaux, des registres de consultation et des fiches de suivi des patients et qui sont conservés dans les archives du service d'oncologie. 215 dossiers ont été répertoriés et ont été étudiés de façon rétrospective, pour cela nous avons exploité : les données cliniques, les données para cliniques, les comptes rendus anatomopathologique. Notre étude a inclus tous les patients présentant une tumeur maligne endoscopique ou chirurgicale du CV confirmée histologiquement. Les dossiers incomplets, les patients non pris en charge au service, les patients ayant eu une chimiothérapie, les décès et les patients qui résident en dehors de la wilaya de Jijel ont été exclus.

III.2. Saisie des données et analyses statistique

Les données sont issues des dossiers d'hospitalisation contenant l'observation médicale, bilan biologiques et autres paramètres (âge, sexe, lieu de résidence, type de tumeur etc...). Les données obtenues ont été présentées par les différentes techniques de statistiques descriptives telles que les présentations sous formes des tableaux et des graphes selon le cas et les données. Puis, elles ont été analysées sur ordinateur avec le logiciel de traitement Microsoft Office Excel 2013.

III.4. Examen anatomopathologique

Nous sommes intéressés à l'examen anatomopathologique qui permet de déterminer le type histologique, le degré de différenciation, l'architecture et la stadification de CV. Cet examen doit être réalisé afin d'établir de façon définitive le diagnostic de cancer. On parle de preuve histologique. Dans le cas où un cancer est diagnostiqué, l'examen des cellules et des tissus prélevés a également pour objectif de préciser le type de cancer dont il s'agit, et aussi de déterminer juste dans quelles couches les cellules cancéreuses se sont développées. C'est ce qu'on appelle l'extension en profondeur. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer.

III.5. Histologie et microscopie optique

Les prélèvements tissulaires ont été obtenus par les chirurgiens de l'Hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organe. La majorité des prélèvements ont été directement fixée au niveau du bloc opératoire. D'abord l'étude macroscopique a été réalisée. Les échantillons se préparaient dans l'hôte. La pièce

opératoire a été examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée. L'échantillon suspect a été mis directement dans une cassette préalablement étiquetée et immergée dans le formol 10%, afin de conserver la morphologie cellulaire. Les tissus fixés ont été ensuite inclus dans la paraffine. Cette dernière n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée, avant l'inclusion dans la paraffine. Cette étape a été réalisée dans un automate de déshydratation, contenant 12 cuves métalliques remplies d'alcool, de xylène et de paraffine. Les cassettes ont été placées dans un panier qui se déplaçait d'un bain à l'autre. L'étape de l'inclusion en paraffine consistait à donner un aspect solide au tissu à examiner, facilitant ainsi la réalisation des coupes, en donnant une forme à l'échantillon. Cette étape a été réalisée dans un appareil d'enrobage contenant la paraffine chaude à 60°C, ensuite, la coupe a été effectuée à l'aide d'un microtome semi-automatique. L'excès de paraffine doit être enlevé. Le ruban obtenu a été placé délicatement dans un bain marie chauffé à 45°C, afin de déplier les coupes qui ont été ensuite recueillies, sur des lames de verre. Les lames ont été, ensuite, séchées à l'étuve pendant 20 min pour faire dissoudre la paraffine et assurer une bonne adhésion des tissus à la lame avant coloration. Cette dernière a été réalisée dans un fixateur de coloration, en utilisant les colorants de routine : hématoxyline, éosine «HE». Le collement des lamelles a été effectué, en déposant une goutte de l'Eukitte dilué par le xylène. Cette étape permet de conserver les préparations pendant plusieurs dizaines, voire, plusieurs centaines d'année. Enfin, la lecture microscopique a été obtenue à l'aide d'un microscope optique, cette lecture nous a permis de rédiger un compte rendu descriptif précisant le stade et le grade de la maladie.

Résultats et discussion

L'Algérie est un excellent exemple de véritable changement épidémiologique. Cette transition se caractérise par un changement structurel du profil épidémiologique de la population. Au cours des 50 années précédentes ce qui a été lié à une augmentation de l'espérance de vie. La transition démographique a entraîné un vieillissement progressif de la population, avec un changement de la pyramide des âges favorisant les personnes de plus de 60 ans. Cependant, les changements environnementaux, les changements aigus dans la vie individuelle et collective (tabagisme accru, stress, mode de vie sédentaire et urbanisation) et les changements de mode de vie sont les causes de l'émergence de maladies non transmissibles, comme le cancer, qui est souvent une maladie multifactorielle dont les causes sont difficiles à étudier (Hamdi et al., 2015).

IV.1. Prévalence du diabète type 1 et 2 dans la wilaya de Jijel :

Le diabète constitue l'une des urgences sanitaires mondiales du 21^{ème} siècle qui connaît l'évolution la plus rapide, le diabète est en hausse dans le monde entier (Traoré et al., 2021). Le diabète sucré de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline (Rouland et al., 2022). L'insuline est une hormone anabolisante essentielle qui exerce de multiples effets sur le métabolisme du glucose, des lipides, des protéines et des minéraux, ainsi que sur la croissance (Lucier et al., 2021). Un autre type très répandue est le diabète sucré qui est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline) (Mody et al., 2021). Le diabète est associé à de multiples facteurs qui contribuent au risque accru d'un certain nombre de cancers différents (Kang et al., 2018). Les données sur le taux d'incidence du diabète dans les dernières quatre années ont été obtenues au moyen du service de maison de diabète « les quarante hectaire » au niveau de la wilaya de Jijel. Les résultats obtenues sont illustrés dans le tableau 03, présentant ainsi les disparités importantes du DT1 et le DT2 entre les années 2017 jusqu'à 2021 (2812 cas). Nous avons observé que l'incidence du DT2 augmente d'une année à l'autre par rapport au DT1 montrant ainsi une grande disparité ces dernières années. D'autre part ces résultats affirment que le nombre de personnes atteintes de DT2 (2481 cas) est plus important que DT1 (331 cas) dans la wilaya de Jijel.

L'importance relative des facteurs de risque cliniques et ceux qui sont liés à un panel de variantes d'ADN associés au DT2. L'obésité est un important facteur de risque de diabète futur,

un risque qui doublait presque chez les sujets ayant des antécédents familiaux de diabète (Lyssenko et al., 2008).

Tableau 03. Répartition de DT 1 et DT 2 dans la wilaya de Jijel 2017-2021.

Année	2017	2018	2019	2020	2021
DT2	400	450	480	542	609
Pourcentage	16%	18%	19%	22%	25%
DT1	40	60	42	86	103
Pourcentage	12%	18%	13%	26%	31%

La prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie, pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 (Belhadj et al., 2019). Pour évaluer la répartition de DT 2 dans la wilaya de jijel entre les 2 sexes, nous avons retenu un total de 147 patients à l'enquête. L'âge moyen des participants était de 30-80 dant les résultats obtenue ont montré que 53 % de population étudiée souffraient de DT2 étaient des hommes, et 47 % étaient des femmes (Fig. 15). On peut dire qu'Il existe une prédominance masculine. À l'échelle mondiale on estime que 221 millions d'hommes et 204 millions de femmes ont eu le DT2 en 2017 (Huebschmann et al., 2019). Cette dominance en raison que les femmes ont tendance à avoir un meilleur contrôle de la glycémie que les hommes (Ma et al., 2018).

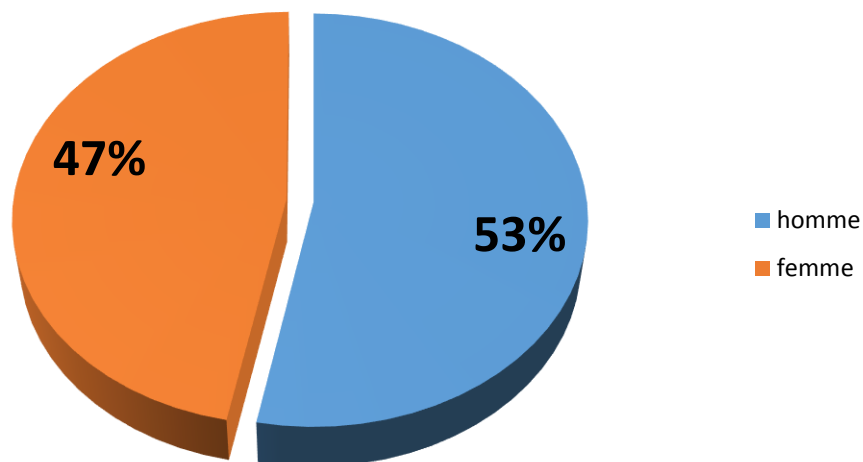


Fig. 15. Répartitiopn de diabète DT2 entre le sexe masculin et féminin.

IV.2. Cancer de la vessie

L'étude sur l'incidence du CV dans la wilaya de Jijel a montré une variation géographique de l'incidence de la maladie. Le cancer devient une nouvelle priorité en santé publique due leur augmentation ces dernier 4 années (Abbes et al., 2018). Il s'agit d'un indicateur d'une lacune système de santé pour le traitement du cancer de plus l'accès aux soins de santé est très difficile en Algérie. La cause principale est les mauvaises structures de diagnostic et de traitement.

Afin de déterminer l'incidence, répartition et autres paramètres liés à ce type de cancer. Au premier lieu nous avons analysé l'évolution chronologique du taux des CV pour suivre leur développement au cours des dernières années malgré les centres d'oncologies ne disposent pas de registre national des cancers permettant d'apprécier avec précision la fréquence des CV de ce fait une meilleur comparaison des données recueillis au sein de notre investigation n'a pas pu être effectuée.

La répartition de nos malades sur les 4 ans incluses dans l'étude (51 cas en 2016, 54 cas en 2017, 47 cas en 2018 et 63 cas en 2019) a montré que le recrutement annuel des CV dans le service est variable d'une année à l'autre mais a de taux élevés d'incidence (Fig. 16), de progression et de récurrence. A cause la variation des facteurs de risque de CV qui comprennent le tabagisme, l'obésité et le diabète bien que le diabète sucré semble être associé à un risque élevé, les antécédents personnels ou familiaux, la radiothérapie pelvienne, les expositions environnementales ou professionnelles, l'exposition à certains médicaments, l'infection

chronique ou l'irritation des voies urinaires et certaines affections médicales, y compris certains syndromes génétiques, notamment le syndrome de Lynch, peuvent également prédisposer une personne au carcinome urothélial (flaig et al., 2020).

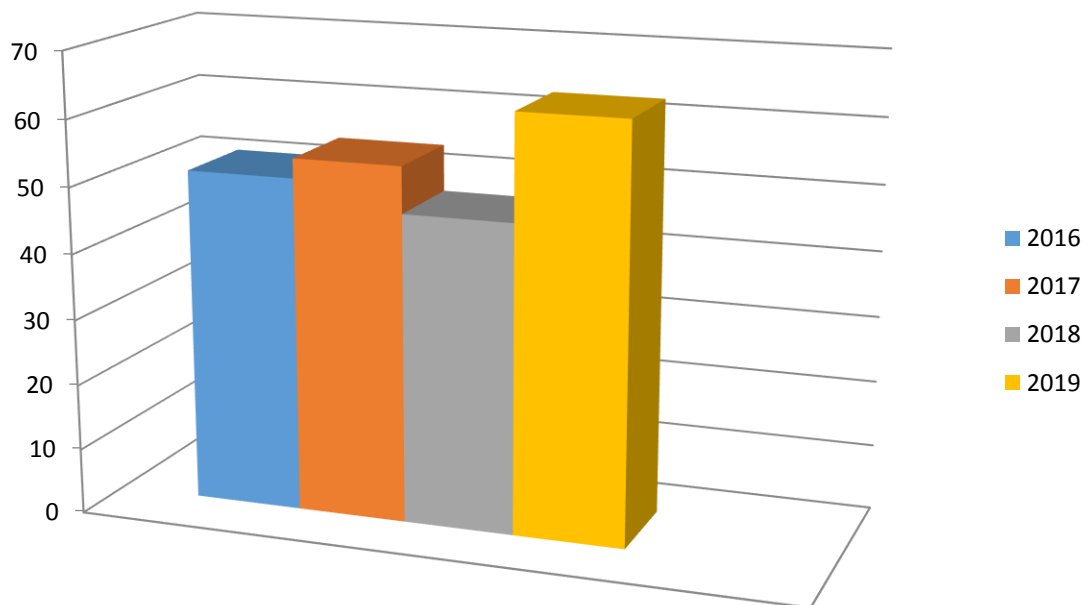


Fig. 16. Représentation de l'évolution chronologique de taux des CV entre 2016-2019.

Pour confirmer l'existence d'une relation entre le sexe et le CV qui est mentionné dans les études précédentes, déterminer le sexe dominant et identifier les raisons de cela, nous avons fait un calcul de sex-ratio de deux sexes. La répartition de ce type de cancer selon le sexe montre que les hommes courent deux fois plus de risque de développer le cancer de la vessie que sur les 215 patients analysés, 185 hommes sont atteints contre 30 femmes, soit cela montré dans le tableau suivant. Nous pouvons expliquer que le tabagisme est fortement associé à un risque accru de cancer de la vessie, sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes dans le monde entier. Les taux historiquement plus élevés de tabagisme chez les hommes par rapport aux femmes expliquent probablement la plupart des cas de cancer du poumon en excès chez les hommes. Étant donné que la prévalence du tabagisme chez les hommes est élevée (Saginala et al., 2020).

Tableau 04. Répartition de CV selon le sexe entre 2016-2019

Année 2016		Année 2017		Année 2018		Année 2019	
Nombre		Nombre		Nombre		Nombre	
H	F	H	F	H	F	H	F
42	09	45	09	43	04	55	08

Pour étudier le rôle et l'incidence de l'âge dans le développement d'un CV on a classé les nombres de cas sous plusieurs tranches d'âge, l'analyse des résultats indiqués dans la figure 17 que la tranche d'âge la plus dominante était 50-70 ans avec 115 sur 215 cas des CV et un pourcentage de 53 %. Les patients âgés de moins de 30 ans représentaient 2 cas, soit 1%, 18 cas des patients âgés entre 30 ans et 50 (9 %), alors que les patients âgés de plus de 70-90 ans représentent 80 cas avec un pourcentage de 37 %. Les résultats montrent que les patients âgés sont la tranche la plus touchées par rapport aux groupes étudiés en raison de leur comorbidités et fragilité nos résultats sont similaires à l'étude menée par Hatakeyama et al (2022).

L'âge avancé est le plus grand facteur de risque de CV. Cela s'explique par l'exposition chronique à des substances cancérigènes comme la fumée de tabac, les substances chimiques du benzène et les amines aromatiques, combinée à une réduction liée à l'âge de la capacité de réparer l'ADN (Lenis et al., 2020). Le vieillissement de la population mondiale a également un impact sur l'incidence du CV. Au total, 90 % des diagnostics de CV ont un Age de 55 ans et plus (Sangila et al., 2020).

Le vieillissement de la population mondiale a également un impact sur l'incidence du CV. Au total, 90 % des diagnostics de CV ont un âge de 55 ans et plus (Sangila et al., 2020).

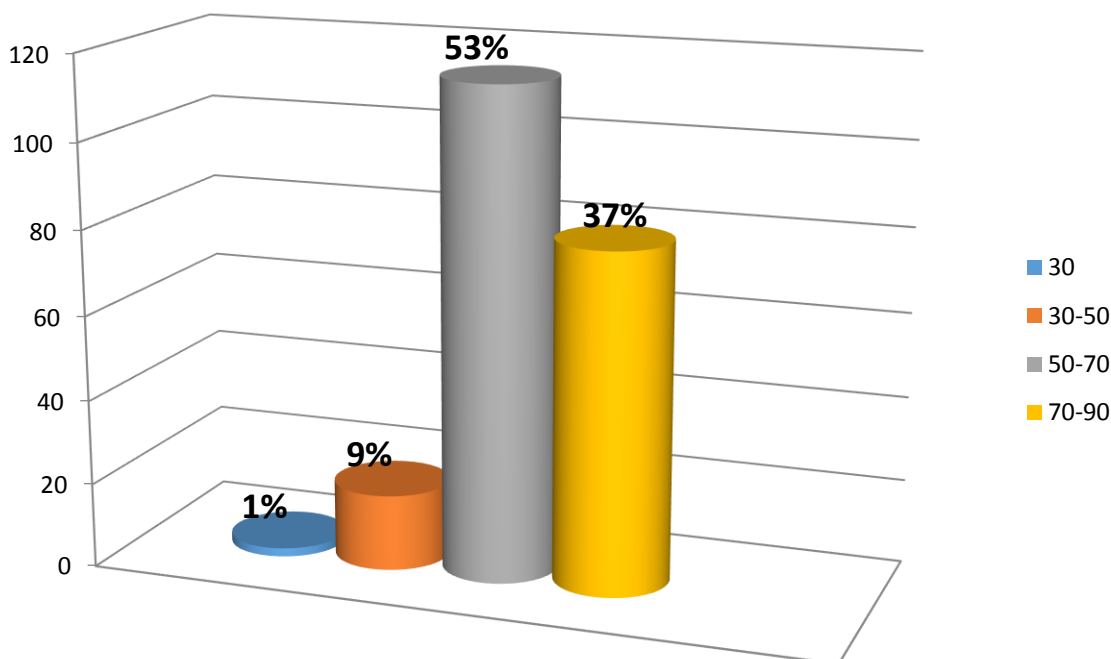


Fig. 17. Répartition des patients atteints de CV en fonction des tranches d'âge.

Un registre national du cancer a été mis en place sous la forme d'un réseau, comprenant trois registres régionaux couvrant les régions du centre (13,5 millions d'habitants), de l'Est (15,8 millions d'habitants) et de l'Ouest (9,9 millions d'habitants), avec des taux de couverture de 94,3 %, 97 % et 86,6 % respectivement, et un taux de couverture global de 89,6 % (Al-Shamsi et al., 2022).

Afin de déterminer la répartition géographique des patients atteints de CV et identifier les principaux facteurs qui favorisent l'apparition de ce cancer dans la Wilaya de Jijel compter le nombre de cas pour différentes régions. Nos résultats ont indiqué que les patients les plus touché par le CV résident dans la région de Jijel (94 cas), soit un pourcentage de 44 % , suivie par la région de Taher (41 cas) avec un pourcentage de 19% par la suite El-Milia (24 cas) avec un pourcentage de 11 % ,Texanna (15 cas) et Chekfa (15 cas) présentent 7 % , 12 % est distribué par 6 cas pour Ancer, suivi par 5 cas dans toutes les régions de sidi maarouf, Djimla et ziam Mansauria . Une très faible fréquence pour El Ouanna et Settara qui représentent 2 et 3cas successivement (Fig. 18). Il y a une grande disparité géographique entre les différentes localités de la Wilaya de Jijel, caractérisée par le taux le plus élevé de CV dans un milieu urbain. Ceci

est dû à la propagation de l'industrie, les habitudes alimentaires, le mode de vie et L'exposition aux produits chimiques de contribuent au risque de développer un cancer urothélial (smith et al., 2022).



★ Jijel : (99 cas) 44 % ★ Taher : (41 cas) 19 % ★ El Milia : (24 cas) 11 %

Fig. 18. Distribution géographique de CV dans la Wilaya de Jijel.

IV.3. Etude anatomopathologique

La résection chirurgicale est le traitement le plus efficace contre le CV malgré la difficulté avec les patients âgés (Scheen., 2018). Et le meilleur pronostic est fourni par les résultats de l'anatomopathologie au cours de l'examen de la pièce. L'analyse anatomopathologique d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale. L'opération permet un diagnostic latéral et l'évaluation de nombre variables, caractéristiques qui influencent le pronostic du cancer et donc sa progression indiquent la présence d'un carcinome plus différencié, l'analyse microscopique permet d'établir un diagnostic lésionnel aussi précis que possible et comprend tous les autres éléments qui permettent l'établissement d'un pronostic tumoral et le développement d'une stratégie thérapeutique optimale, ces caractéristiques concernent la tumeur, comme la taille, l'aspect, la localisation exacte, le grade de la lésion, et également les rapports de la tumeur.

En analysant l'aspect anatomopathologique des coupes histologiques des trois patients atteints du CV, le premier patient présentait un DT2 sous traitement d'insuline et autre médicament, le deuxième patient était non diabétique et troisième patient était un DT2 sous-traitant par la metformine.

Le 1^{er} patient était un diabétique DT2 sous traitement d'insuline de sexe masculin, âgé de 80 ans et fumeur, il s'agissait d'un carcinome urothélial infiltrant de haut grade pT2b. L'examen histologique des prélèvements effectués a révélé une prolifération carcinomateuse urothélial infiltrant, ulcérérant l'épithélium de surface et élargissant le chorion et dissociant les faisceaux musculaires lisse de la paroi.

La coupe édifie des boyaux cellulaires des papilles ainsi que les cordons et des travées réparties au sein d'un stroma fibro inflammatoire. Les cellules tumorales de type urothélial présentant des anomalies cyto architecturales de haut grade. Le prélèvement, nodulaire à la coupe aspect charnu blanchâtre remanie par hémorragie (Fig. 19).

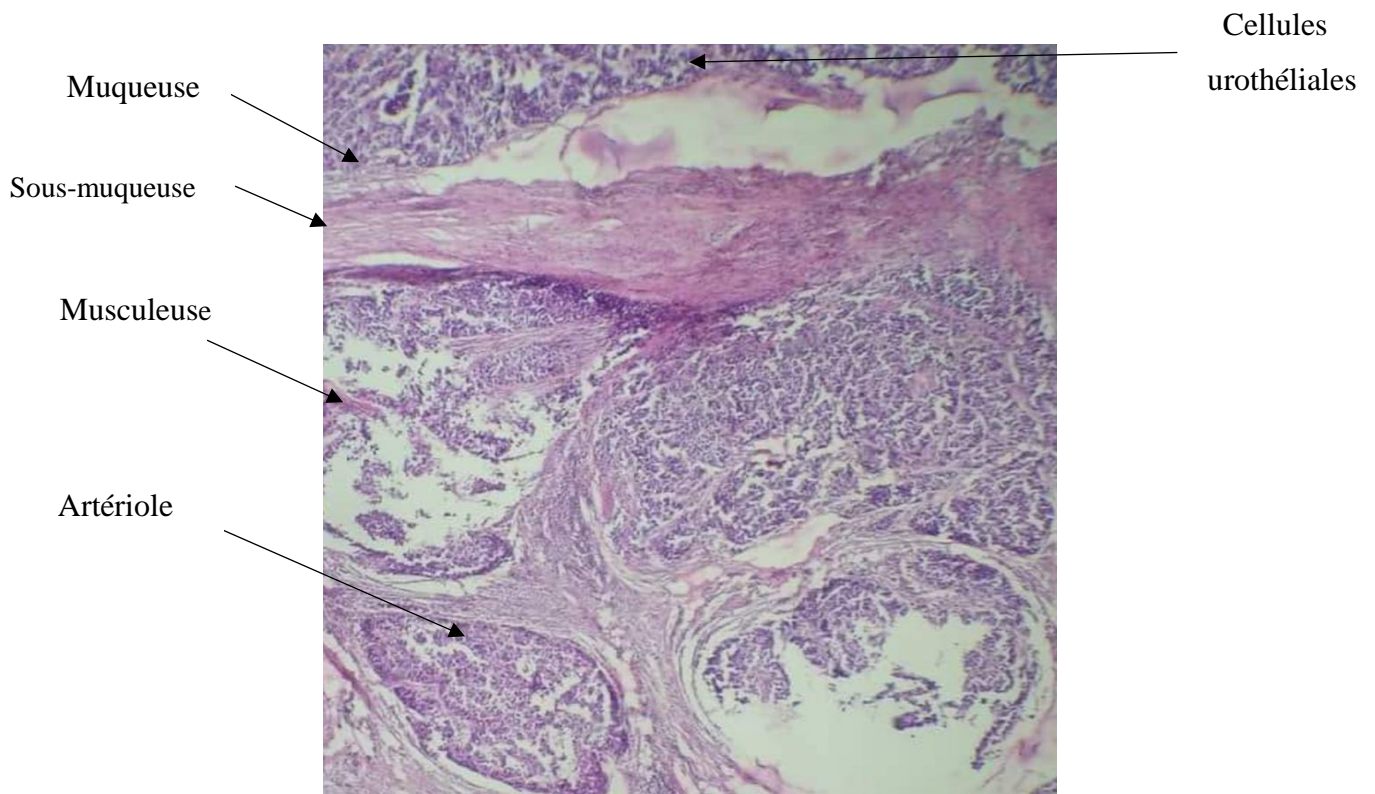


Fig. 19. Aspects histologiques d'un carcinome de la vessie du 1^{er} cas. (Gx40).

Le 2^{ème} patient âgé de 73 ans non diabétique, de sexe masculin et fumeur a présenté un carcinome urothéliale papillaire infiltrant de haut grade pT1. Les copeaux de résection vésicale d'environ 04 gr examinée en totalité révèle une prolifération carcinomateuse urothélial édifiant des papilles souvent épaisse coalescentes réalisant des masses compactes, infiltre le chorion. Les structures sont tapissées par un urothélium atypique présentent des anomalies cyto architecturale de haut grade. Le stroma est fibro inflammatoire, quelques faisceaux de la musculuse sont ramènes dans cette résection ne sont pas infiltrés (Fig. 20).

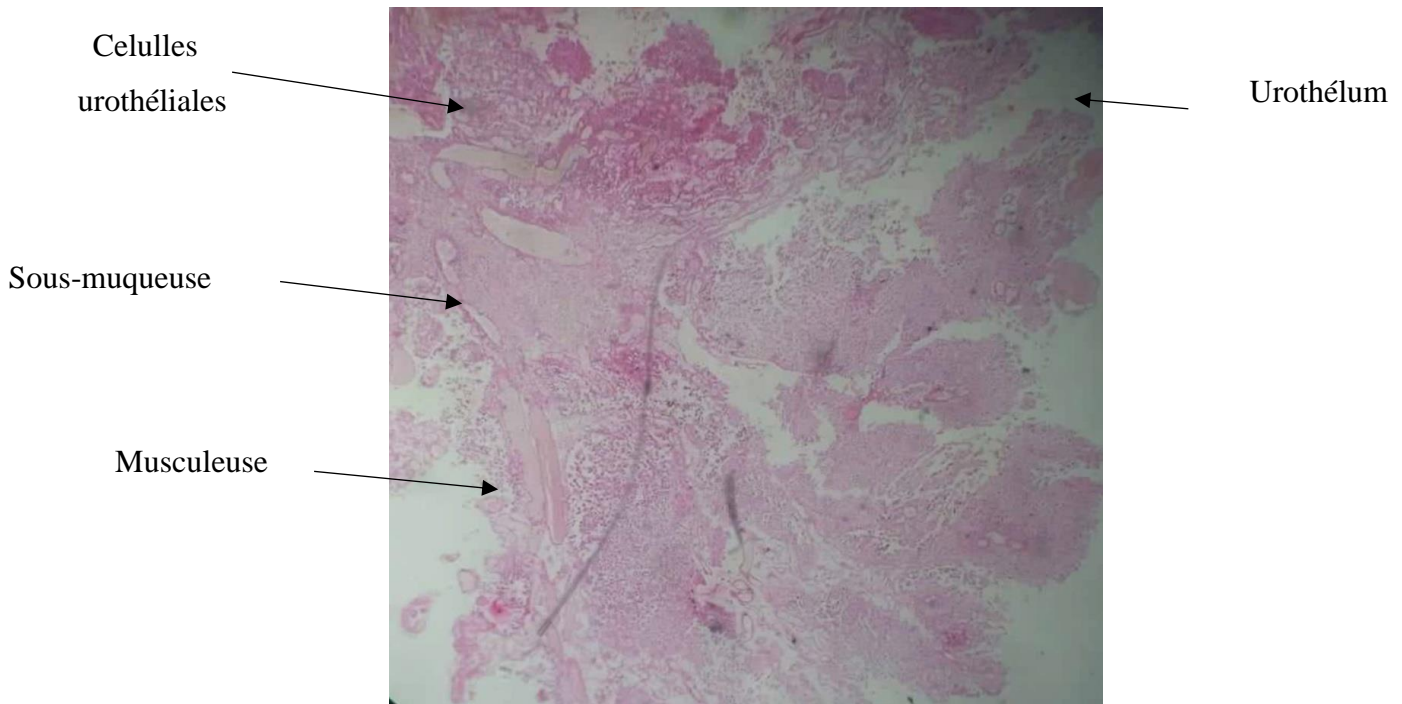


Fig. 20. Aspects histologiques d'un carcinome de la vessie du 2^{ème} cas. (Gx40).

Le 3^{ème} patient était un diabétique DT2 sous traitement de metformine (glucophage), de sexe masculin, âgé de 70 ans et fumeur a présenté un carcinome urothelial papillaire de haut grade G2 stade PTa. Les Copeaux de résection vésicale composée d'un prélèvement examinée en totalité il révèle une prolifération carcinomateuse urothéliale réalisant des papilles peu épaisses plus ou moins coalescente, ailleurs sont déchiquetées écrasées, elles sont centrés par un fin axe fibro vasculaire. Les papilles sont tapissées par un urothélium atypique présente des anomalies cyto architecturales de haut grade G2. Le chorion est objectivé sur un seul fragment d'aspect fibro inflammatoire, absence d'infiltration tumorale, absence de faisceaux de musculeuse (Fig. 21).

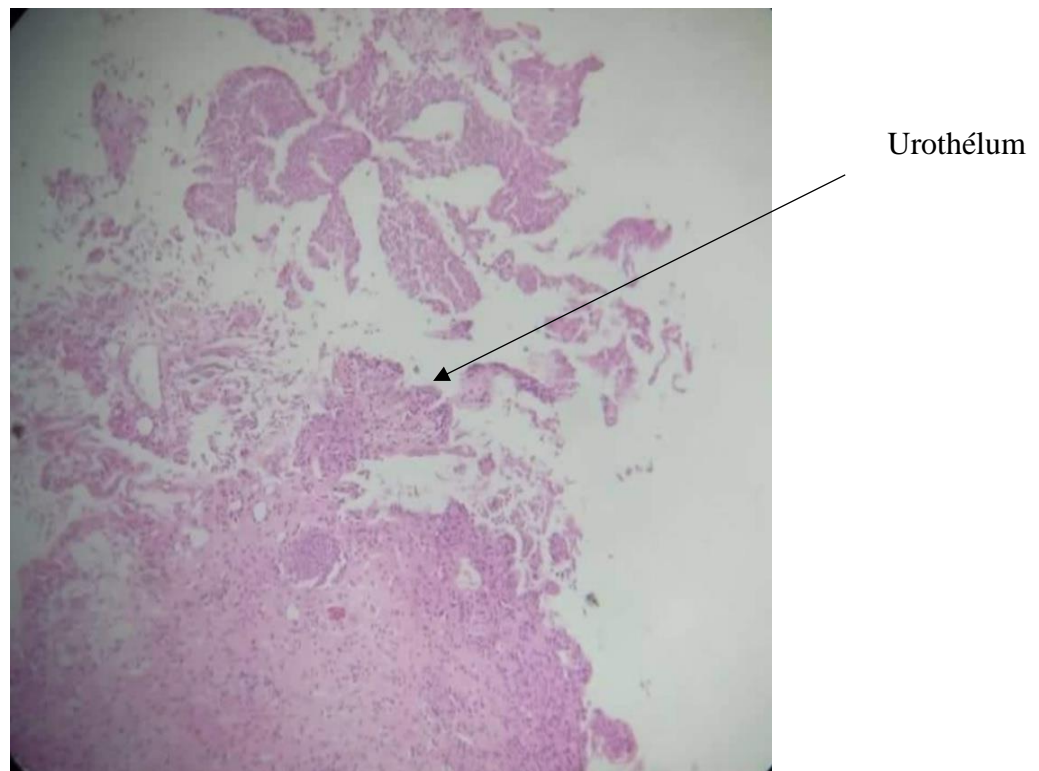


Fig. 21. Aspects histologiques d'un carcinome de la vessie du 3^{ème} cas. (Gx40).

Les trois cas étudiés sont des anciens consommateurs de tabac donc l'intensité et la durée du tabagisme sont responsables d'un risque accru de développer un CV et d'aggraver la tumeur. La consommation de tabac est associée à un risque plus élevé d'efficacité thérapeutique intravésicale (Soria et al., 2018).

L'étude histologique a révélé des changements notables dans la progression de CV, indiquant une prolifération tumorale et infiltration de cancer à travers les autres tissus avec inflammation et anomalies cyto architecturales des cellules tumorales plus que chez le premier patient qui a un DT2 traité par l'insuline.

Le deuxième patient non diabétique aussi indiquant une prolifération et infiltration progressive dans les différents tissus et anomalies cyto architecturales.

Le troisième patient qui a DT2 sous traitement de metformine (glucophage) a une diminution remarquable du degré de différenciation ainsi qu'une diminution de la prolifération tumorale et absence d'infiltration tumorale.

Les résultats du premier cas peut confirmer que l'insuline est un agent intermédiaire dans la progression des cancers humains selon les dernières recherches il a été démontré que les concentrations plasmatiques circulantes d'insuline/IGF-1 prédire le risque de certains types de tumeurs chez l'homme. Comme IGF-1 peut activer le récepteur de l'insuline, et vice versa, il est probable que les mécanismes par lesquels chacune protéine favorise la croissance tumorale peut se chevaucher dans une large mesure. L'association entre les concentrations plasmatiques d'insuline et d'IGF-1 et l'apparition et la progression de la tumeur sont probablement dû à un effet direct de ces hormones sur les cellules malignes : l'insuline récepteur est couramment exprimé dans les tumeurs, tout comme les médiateurs en aval dans la cascade canonique de signalisation de l'insuline (perry et al., 2020).

La prise en compte du DT2 peut être un facteur de risque spécifique et indépendant pour diverses formes de cancer, en raison de ses caractéristiques métaboliques particulières d'intolérance au glucose et d'hyperinsulinémie (Zhang et al., 2021). La metformine est un médicament largement prescrit pour traiter DT2 et selon les essais cliniques récents ont indiqué que l'apport en metformine pourrait jouer un rôle protecteur dans l'incidence et les résultats oncologiques de divers cancers. Cependant, son effet protecteur sur le cancer de la vessie demeure incertain (Hu et al., 2018). En outre, les études fondées sur la metformine a révélé que la metformine a des effets plus bénéfiques sur les profils cliniques des diabétiques atteints de la vessie. Notre étude histopathologique du patient diabétique prenant la metformine comme médicament antidiabétique a donné un résultat positif, nous permettant de conclure que la metformine a réduit le degré de croissance tumorale et possible d'inverser la résistance des cellules tumorales et d'inhiber la prolifération et infiltration des cellules tumorales de manière synergique

Le cancer est actuellement l'un des principaux problèmes de santé publique en Algérie, l'étude de la tendance du cancer principal montre une incidence significativement accrue chez les hommes et les femmes. Cette augmentation est due à la transition épidémiologique, marquée par l'évolution démographique, l'augmentation de l'espérance de vie, la transformation de l'environnement, les changements de vie et d'alimentation. La gestion du registre du cancer est un outil essentiel pour l'information et la surveillance épidémiologique du cancer, et la surveillance de la santé. Une grande partie de ces cancers peut être évitée, tandis que d'autres peuvent être détectés à un stade précoce avec une structure de santé appropriée afin de contrôler efficacement le cancer.

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude observationnelle et rétrospective reposée sur l'analyse des profils épidémiologiques et cliniques de 215 patients atteints de CV et 2812 de diabète dans la wilaya de jijel dans la période allant de 2016 jusqu'à 2019. Nous avons constaté que l'incidence de CV et de diabète a augmenté d'une année à l'autre avec une prédominance masculine et une moyenne d'âge de 60 ans pour le cancer. De plus, nous avons constaté que le CV représentait un nombre important dans la population Jijelienne. En Parallèle, une étude histologique a été effectuée dans le cadre de déterminer et élucider l'effet protecteur de la metformine chez les patients cancéreux et DT2 en réalisant une étude histologique de 3 patients, le premier patient atteint de CV diabétique (DT2) sous traitement d'insuline, le deuxième atteint de CV seulement et le troisième patient est un diabétique de type 2 atteint de CV traité par la metformine. Les résultats obtenus nous a permis de constater une diminution de prolifération et de progression ganglionnaires et métastatique chez le patient diabétique utilisant la metformine par rapport au non diabétique, ce résultat préliminaire peut nous a conduire à supposer que la metformine peut réduire la progression tumorale tout améliorant des patients. Cette étude est la première étude *in vitro* visant à analyser les biopsies tout essayant de voir l'effet protecteur de la metformine et sa contribution dans l'amélioration de la survie des patients atteints de CV. Ainsi des futures études devront être étendues pour approfondir nos résultats.

Références bibliographiques

A:

Abbes, A., Rechreche, H., Brinet, R., Boulkhiout, S., Souilah, N., & Benali, M. (2018). Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers cases in Jijel province (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 10(1), 59- 82.

AJ Scheen, 2018. *Médecine des maladies métaboliques* 12 (2), 174-181, 2018

Al-Shamsi, H. O., Abu-Gheida, I. H., Iqbal, F., & Al-Awadhi, A. (2022). *Cancer in the Arab World*.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). April 19, 2021. Cancer-types/bladder-cancer/introduction. <https://www.asco.org.com>.

Anastasi, E., Filardi, T., Tartaglione, S., Lenzi, A., Angeloni, A., & Morano, S. (2018). Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: An introductory overview. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(9), 1413-1425.

B :

Baboudjian, M., Vanacore, D., Gondran-Tellier, B., Karsenty, G., Boissier, R., & Lechevallier, E. (2020). Intérêt d'une cystoscopie Hexvix de clôture après BCG d'induction pour TVNIM à haut risque de récurrence et de progression. *Progrès en urologie*, 30(13), 832.

Bailey, C. J. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*, 60(9), 1566-1576.

Batista, R., Vinagre, N., Meireles, S., Vinagre, J., Prazeres, H., Leão, R., ... & Soares, P. (2020). Biomarkers for bladder cancer diagnosis and surveillance: a comprehensive review. *Diagnostics*, 10(1), 39.

Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., ... & Abrouk, S. (2019). BAROMÈTRE Algérie: enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*, 13(2), 188-194.

Benslimane, a. (2021). Facteurs prédictifs de récurrence et de progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (à propos de 300 cas colligés au service uro à ibn sina rabat).

Bolega Eroumé, P. J. (2019). Etude épidémiologique, clinique et anatomopathologique des tumeurs de la vessie dans le service d'Urologie du CHU du Point G (Doctoral dissertation, USTTB).

Bolla, S. R., Odeluga, N., & Jetti, R. (2022). Histology, Bladder. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing

Bost, F., & Tanti, J. F. (2021). Metformine et cancer: repositionnement ou non?... La question se pose. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(4), 408-412.

Boureima, O., Hafing, T., Haidjikiema, K., Sikpa, J. N., Abdoul, O. H., & Fasnewendé, A. K. (2020). Aspects Cliniques et Histologiques des Cancers de la Vessie au Centre Hospitalier Universitaire de Tengandogo (Ouagadougou). *Health sciences and disease*, 21(7).

Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, DeBerardinis RJ, Zhao F, et al. (2007) Systemic Treatment with the Antidiabetic Drug Metformin Selectively Impairs p53-Deficient Tumor Cell Growth. *Cancer Res*, 67(14), 6745-52.

C :

Camara, M. S. (2019). Programme de dépistage du cancer du col de l'utérus dans le District de Bamako (Doctoral dissertation, USTTB).

Chao, H., Deng, L., Xu, F., Fu, B., Zhu, Z., Dong, Z., & Zeng, T. (2019). RAB14 activates MAPK signaling to promote bladder tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 40(11), 1341-1351.

Chellappan, D. K., Yap, W. S., NA, B. A. S., Gupta, G., & Dua, K. (2018). Currenttherapies and targets for type 2 diabetesmellitus. *Panminervamedica*, 60(3), 117-131.

Chene, G., Lamblin, G., Le Bail-Carval, K., Beaufils, E., Chabert, P., Gaucherand, P., Mellier, G., & Coppens, Y. (2016). Le(s) cancer(s) de Lucy : une origine préhistorique ? [Lucy's cancer(s): A prehistorical origin?]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 44(12), 690–700.

Chestnut, C., Subramaniam, D., Dandawate, P., Padhye, S., Taylor III, J., Weir, S., & Anant, S. (2021). Targeting major signaling pathways of bladder cancer with phytochemicals: a review. *Nutrition and Cancer*, 73(11-12), 2249-2271.

Chowdhury TA. (2010). Diabetes and Cancer. *QJM*.103 (12):905-15.

Chu, M., & Zhang, C. (2018). Inhibition of angiogenesis by le flunomide via targeting the soluble ephrin-A1/EphA2 system in bladder cancer. *Scientific reports*, 8(1), 1-13.

Compérat, E., Varinot, J., Eymerit, C., Paner, G. P., Hansel, D. E., Amin, M. B., & Moroch, J. (2019, April). Comparaison des classifications TNM des 8es éditions de l'UICC et de l'AJCC en urologie. In *Annales de Pathologie* (Vol. 39, No. 2, pp. 158-166). Elsevier Masson.

Compérat, E., Varinot, J., Moroch, J., Eymerit-Morin, C., & Brimo, F. (2018). A practical guide to bladder cancer pathology. *Nature Reviews Urology*, 15(3), 143-154

Contenti-Liprandi, J. (2022). L'hypoxie et le métabolisme comme approche thérapeutique dans le médulloblastome (Doctoral dissertation, Université Côte d'Azur).

Cormier, L., & Valeri, A. (2021). Reins et voies urinaires-Appareil génital masculin: Enseignement intégré. Elsevier Health Sciences.

Cumberbatch, M. G. K., Jubber, I., Black, P. C., Esperto, F., Figueroa, J. D., Kamat, A. M., & Catto, J. W. (2018). Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *European urology*, 74(6), 784-795.

D:

Dąbrowski, M. (2021). Diabetes, antidiabetic medications and cancer risk in type 2 diabetes: focus on SGLT-2 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1680.

DE L'AUC, G. D. P. (2021). Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada pour la prise en charge du cancer de la vessie sans envahissement musculaire—version intégrale. *CUAJ*, 15(8), R78.D

DeGeorge, K. C., Holt, H. R., & Hodges, S. C. (2017). Bladder cancer: diagnosis and treatment. *American family physician*, 96(8), 507-514.

Degirmenci, U., Wang, M., & Hu, J. (2020). Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy. *Cells*, 9(1), 198.

Delehedde, C. (2019). Du diabète au cancer: développement d'une nouvelle famille de molécules hybrides dérivées de la metformine: synthèse et caractérisation par RPE de sondes vectorisées pour l'étude du dysfonctionnement mitochondrial (Doctoral dissertation, Aix-Marseille).

Djim, F. (2021). Bilan des activités de dépistage (IVA/IVL) des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus au centre de santé de référence de Sikasso (Doctoral dissertation, USTTB).

Dobruch, J., & Oszczudłowski, M. (2021). Bladder cancer: Current challenges and future directions. *Medicina*, 57(8), 749.

E:

Engelsgerd, J. S., & Deibert, C. M. (2021). Cystoscopy. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing

Espina, C., Straif, K., Friis, S., Kogevinas, M., Saracci, R., Vainio, H., & Schüz, J. (2016). Quatrième Code européen contre le cancer: environnement, profession et cancer. *Psycho-Oncologie*, 10(3), 150-164.

Eylert, M. F., & Nambiar, A. K. (2019). Bladder and Urethra Structure and Function. *Blandy's Urology*, 349-358.

F:

Fafard-Couture, L. (2017). Développement et caractérisation d'A14-Cy5-ACCUM, un nouvel immunoconjugué fluorescent ciblant un marqueur moléculaire spécifique au cancer de la vessie infiltrant pour la cystoscopie guidée par fluorescence.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*.136 (5). 359-86

Fernandez-Marcos, P. J., Serrano, M., & Maraver, A. (2015). Bladder cancer and the Notch pathway. *Oncotarget*, 6(3), 1346.

Fery, F., & Paquot, N. (2005). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6).

Flaig, T. W. (2022). New Treatment Options for Patients with Bladder Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(5.5), 570-572.

Flaig, T. W., Spiess, P. E., Agarwal, N., Bangs, R., Boorjian, S. A., Buyyounouski, M. K., ... & Johnson-Chilla, A. (2020). Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice

guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18(3), 329-354.

Flory, J., & Lipska, K. (2019). Metformin en 2019. *JAMA*, 321(19), 1926–1927.

Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, et al. (2010). Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest*. 120. 2355-69.

Foretz M, Taleux N, Guigas B, et al. Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK. (2006). *Med Sci (Paris)*, 22 : 381-8.

Foretz, M., &Viollet, B. (2014). Les nouvelles promesses de la metformine-Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *médecine/sciences*, 30(1), 82-92.

Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2021). Données récentes sur le mécanisme d'action de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(7), 648-660.

Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al (2008). The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem*. 114(1):23-37.

G :

Gabriel, P. E., Siebert, M., Le Foulher, A., Van Glabeke, E., & Tresallet, C. (2022). Prise en charge des urgences chirurgicales digestives en présence d'une urétérostomie cutanée trans-iléale (UCTI). *Journal de Chirurgie Viscérale*.

Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer.(2010). *Trends Endocrinol Metab*, 21(10):610-8.

Ghita, m. S. H. (2020). Les tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle de bas risque récidivantes: revue de littérature (à propos de 22 cas).

Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA. (2010) Diabetes and Cancer: A consensus report. *Diabetes Care*, 33(7):1674-85.

Girodet, M. (2019). Exploration du vécu psychologique et psychosocial chez des patients atteints d'un cancer de la prostate en France: analyses de deux études: VICAN et PRESAGE (Doctoral dissertation, Université de Lyon).

Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons; 2017.

Grobet-Jeandin, E. (2021). Implication pronostique d'une sous-classification histopathologique du carcinome urothélial de la vessie envahissant la sous-muqueuse (Doctoral dissertation, University of Geneva).

H:

Hamdi Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H., & Serraino, D. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 3(9), 100-104.

Hamdi Cherif, M., Serraino, D., Mahnane, A., Laouamri, S., Zaidi, Z., Boukharouba, H., & Bidoli, E. (2014). Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986–2010: an observational study. *BMC cancer*, 14(1), 1-8.

Hatakeyama, S., Narita, S., Okita, K., Narita, T., Iwamura, H., Fujita, N., & Ohyama, C. (2022). Management of bladder cancer in older patients. *Japanese journal of clinical oncology*, 52(3), 203-213.

Hausman, D. M. (2019). What is cancer?. *Perspectives in biology and medicine*, 62(4), 778-784.

Hernández-Prat, A., Rodriguez-Vida, A., Juanpere-Rodero, N., Arpi, O., Menéndez, S., Soria-Jiménez, L., ... & Bellmunt, J. (2019). Novel Oral mTORC1/2 Inhibitor TAK-228 Has Synergistic Antitumor Effects When Combined with Paclitaxel or PI3K α Inhibitor TAK-117 in Preclinical Bladder Cancer Models. *mTOR Inhibitor TAK-228 in Preclinical Bladder Cancer Models. Molecular Cancer Research*, 17(9), 1931-1944.

Hireche, A., chaoui-kherouatou., Ribouh, A., Abadi, N., Shi, m. J., & Satta, D. (2018). Polymorphic deletions of glutathione s-transferases m1, t1 and bladder cancer risk in algerian population. *Cancer*, 8, 9.

Hirsch Ha, Iliopoulos d, Tsiichlis pn, Struhl k. (2009) Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer res*, 69(19):7507-11.

Hoffmann, M. J., & Schulz, W. A. (2021). Alterations of chromatin regulators in the pathogenesis of urinary bladder urothelial carcinoma. *Cancers*, 13(23), 6040

Hong, P., Li, Z., Zhu, D., Zhuang, L., Yang, K., Hao, H., & Zhou, L. (2019). A simple modification for the usage of flexible cystoscope in modified laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction with renal calculi: a flexible guiding tube. *Urologia Internationalis*, 102(3), 262-268.

Houédé, N., Flahault, C., Gross-Goupil, M., Le Clanche, S., Le Goff, Y., Merlier, F., ... & Roupret, M. (2022). Cancer de la vessie localement avancé ou métastatique: identification des freins et leviers du parcours des patients en France. *Bulletin du Cancer*.

Hu, J., Chen, J. B., Cui, Y., Zhu, Y. W., Ren, W. B., Zhou, X., ... & Zu, X. B. (2018). Association of metformin intake with bladder cancer risk and oncologic outcomes in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97(30).

Hua, H., Kong, Q., Yin, J., Zhang, J., & Jiang, Y. (2020). Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 1-17.

Huebschmann, A. G., Huxley, R. R., Kohrt, W. M., Zeitler, P., Regensteiner, J. G., & Reusch, J. E. (2019). Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*, 62(10), 1761-1772.

Hussein, A. M., Eldosoky, M., El-Shafey, M., El-Mesery, M., Ali, A. N., Abbas, K. M., & Abulseoud, O. A. (2019). Effects of metformin on apoptosis and α -synuclein in a rat model of pentylenetetrazole-induced epilepsy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 97(1), 37-46.

I:

Iruzubieta, P., Castiella, T., Monleón, E., Berga, C., Muñoz, G., & Junquera, C. (2021). Primary cilia presence and implications in bladder cancer progression and invasiveness. *Histochemistry and Cell Biology*, 155(5), 547-560.

J:

Janković, S., & Radosavljević, V. (2007). Risk Factors for Bladder Cancer. *Tumori Journal*, 93(1), 4–12

Jordan, B., & Meeks, J. J. (2019). T1 bladder cancer: current considerations for diagnosis and management. *Nature Reviews Urology*, 16(1), 23-34.

K:

Kadouri, y. (2020). La prise en charge des tumeurs rares de la vessie: experience retrospective du service d'urologie «a» sur une periode de 12 ans et revue de la litterature.

Kamat, A. M., Hahn, N. M., Efstathiou, J. A., Lerner, S. P., Malmström, P. U., Choi, W., ... & Kassouf, W. (2016). Bladder cancer. *The Lancet*, 388(10061), 2796-2810.

Kang, C., LeRoith, D., & Gallagher, E. J. (2018). Diabetes, obesity, and breast cancer. *Endocrinology*, 159(11), 3801-3812.

Khera, R., Mehan, S., Kumar, S., Sethi, P., Bhalla, S., & Prajapati, A. (2022). Role of JAK-STAT and PPAR-Gamma signalling modulators in the prevention of autism and neurological dysfunctions. *Molecular Neurobiology*, 1-25.

Knowles, M. A., & Hurst, C. D. (2015). Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature reviews cancer*, 15(1), 25-41.

Ku, J. H., Kim, W. J., Lerner, S. P., Chun, F., & Kluth, L. A. (2016). Diagnostic and prognostic markers in bladder cancer. *Disease Markers*, 2016.

L:

Lanzotti, N. J., Tariq, M. A., & Bolla, S. R. (2021). Physiology, Bladder. In *Stat Pearls* [Internet]. Stat Pearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538533/>

Laussel, C. (2021). Mécanismes de résistance et de toxicité à l'inhibiteur métabolique, le 2-deoxyglucose (Doctoral dissertation, Université Paris Cité).

Lenis, A. T., Lec, P. M., & Chamie, K. (2020). Bladder cancer: a review. *Jama*, 324(19), 1980-1991.

Leon, P., Saint, F., Audenet, F., Roumiguié, M., Allory, Y., Loriot, Y., ... & Neuzillet, Y. (2022). Recommandations du Comité de cancérologie de l'Association Française

d'Urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations intravésicales de mitomycine C, d'épirubicine et de BCG pour le traitement des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). *Progrès en Urologie*, 32(5), 299-311.

Li M, Li X, Zhang H, Lu Y. (2018). Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. *Front Physiol*, 9 (1039) ,1-7.

Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., ... & Yin, G. (2022). Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 1-23.

Lucier J, Weinstock RS, Doerr C. Diabetes Mellitus Type 1 (Nursing). (2022). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568751/>

Lyssenko, V., Jonsson, A., Almgren, P., Pulizzi, N., Isomaa, B., Tuomi, T., & Groop, L. (2008). Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2220-2232.

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.

Mallik, R., & Chowdhury, T. A. (2018). Metformin in cancer. *Diabetes research and clinical practice*, 143, 409-419.

Maraver, A., Fernandez-Marcos, P. J., Cash, T. P., Mendez-Pertuz, M., Dueñas, M., Maietta, P., ... & Serrano, M. (2015). NOTCH pathway inactivation promotes bladder cancer progression. *The Journal of clinical investigation*, 125(2), 824-830

McConkey, D. J., Lee, S., Choi, W., Tran, M., Majewski, T., Lee, S., & Czerniak, B. (2010). Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 28 (4), 429-440.

Mengie Ayele, T., Tilahun Muche, Z., Behaile Teklemariam, A., Bogale Kassie, A., & Chekol Abebe, E. (2022). Role of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in the Tumorigenesis, Chemotherapy Resistance, and Treatment of Solid Tumors: A Systemic Review. *Journal of inflammation research*, 15, 1349–1364.

Miller RA, Chu Q, Xie J. (2013). Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*, 494, 256-60.

Mody, D.2021. 1.1 Définition: Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de. PLAN, 28.

Moschini, M., D'andrea, D., Korn, S., Irmak, Y., Soria, F., Compérat, E., & Shariat, S. F. (2017). Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nature Reviews Urology*, 14(11), 651-668

N:

Ng, K., Stenzl, A., Sharma, A., & Vasdev, N. (2021). Urinary biomarkers in bladder cancer: a review of the current landscape and future directions. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 39(1), 41-51.

P:

Park, J. H., & Moon, K. C. (2018). Tumor, nodes, metastases (TNM) classification system for bladder cancer. In *Bladder Cancer*. Academic Press.181-184.

Perry, R. J., & Shulman, G. I. (2020). Mechanistic links between obesity, insulin, and cancer. *Trends in cancer*, 6 (2), 75-78

Pitot, H. C. (1993). The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72(S3), 962-970.

Pollak M. (2008). Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 8(12), 915-28.

Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R., Loriot, Y., & Gillessen, S. (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 33(3), 244-258.

Q:

Quarles, J., Richmond, J., Swamy, V., & Pandey, J. (2021). Educational Case: Bladder Urothelial Cell Carcinoma TNM Stage, Prognosis and Management. *Academic Pathology*, (8).

R:

Raiah, M., Terki, K., Benrabah, L., Ammour, F., Lounis, A., & Fouatih, Z. A. (2022). Épidémiologie des cancers en Algérie, 1996–2019. *Bulletin du Cancer*.

Richters, A., Aben, K. K., & Kiemeny, L. A. (2020). The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World journal of urology*, 38(8), 1895-1904.

Riham, M. M., & Isra, M. E. G. U. E. D. D. E. M. (2021). Aspects épidémiologiques, histopathologiques et immunohistochimiques des cancers diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique" Benbacha" à Bordj Bou Arreridj (Doctoral dissertation).

Rouland, M., Bertrand, L., & Lehuen, A. (2022). Microbiote, immunité et diabète de type 1. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 16(2), 134-140.

S:

Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., Padala, S. A., & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of bladder cancer. *Medical sciences*, 8(1), 15.

Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., Padala, S. A., & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of bladder cancer. *Medical sciences*, 8(1), 15.

Sahra IB, Laurent K, Loubat A, Giorgetti-Peraldi S, Colosetti P, Auberger P, et al. (2008). The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene*, 27(25):3576-86.

Sahra, I. B., Regazzetti, C., Robert, G., Laurent, K., Le Marchand-Brustel, Y., Auberger, P., & Bost, F. (2011). Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer research*, 71(13), 4366-4372.

Sanli, O., Dobruch, J., Knowles, M. A., Burger, M., Alemozaffar, M., Nielsen, M. E., & Lotan, Y. (2017). Bladder cancer. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-19.

Saraei P, Asadi I, Kakar MA, Moradi-Kor N. (2019). The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res*, 11, 3295-313.

Sarr, A., Keita, A., Sow, O., Diouf, D., Ondo, C. Z., Ndiath, A., & Ndoeye, A. K. (2020). Rhabdomyosarcome de la vessie: à propos d' une observation chez un sujet âgé. *PAMJ-Clinical Medicine*, 4(116).

Scheen, A. J. (2020). Traiter le patient diabétique de type 2 à risque: analyse critique des recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC). *Médecine des Maladies Métaboliques*, 14(5), 472-481.

Sharma, S., Ksheersagar, P., & Sharma, P. (2009). Diagnosis and treatment of bladder cancer. *American family physician*, 80(7), 717-723.

Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA. (2007). Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest*, 117 (5), 1422-31.

Siddiqui, I. A., Sanna, V., Ahmad, N., Sechi, M., & Mukhtar, H. (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1348(1), 20-31.

Smith, N., Luethcke, K. R., Craun, K., & Trepanier, L. (2022). Risk of bladder cancer and lymphoma in dogs is associated with pollution indices by county of residence. *Veterinary and Comparative Oncology*, 20(1), 246-255.

Song CW, Lee H, Dings RPM, Williams B, Powers J, Santos TD, et al. (2012). Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells. *Sci Rep*.2 (362), 1-9.

Soria, F., Marra, G., Čapoun, O., Soukup, V., & Gontero, P. (2018). Prevention of bladder cancer incidence and recurrence: tobacco use. *Current Opinion in Urology*, 28(1), 80-87.

T:

Tanaka, T., Kusakabe, T., Ebihara, K., Aizawa-Abe, M., Aotani, D., Yorifuji, T., & Nakao, K. (2021). Practice guideline for lipodystrophy syndromes—clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES). *Endocrine Journal*, 68 (9), 1027-1042.

Thibault, C., & Gross-Goupil, M. (2020). Innovations dans les traitements systémiques du carcinome urothélial infiltrant. *Bulletin du Cancer*, 107 (5), 6-16.

Tran, L., Xiao, J. F., Agarwal, N., Duex, J. E., & Theodorescu, D. (2021). Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*, 21 (2), 104-121.

Traoré, M. (2021). Etude de la prescription et de la dispensation des antidiabétiques oraux dans des officines du district de Bamako (Doctoral dissertation).

V:

Vaghari-Tabari, M., Ferns, G. A., Qujeq, D., Andevvari, A. N., Sabahi, Z., & Moein, S. (2021). Signaling, metabolism, and cancer: an important relationship for therapeutic intervention. *Journal of Cellular Physiology*, 236 (8), 5512-5532.

Vancura, A., Bu, P., Bhagwat, M., Zeng, J., & Vancurova, I. (2018). Metformin as an anticancer agent. *Trends in pharmacological sciences*, 39(10), 867-878.

Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci*, 122(6):253-70.

Viollet, B., & Foretz, M. (2011). Metformine et cancer. Du diabète au cancer: de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la metformine: Metformin and cancer. From diabetes to cancer: New therapeutic perspectives for metformin. *Médecine des maladies Métaboliques*, 5(1), 29-37.

Viollet, B., & Foretz, M. (2013). Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. In *Annales d'endocrinologie*, 74 (2) ,123-129.

W :

Wallerand, H., Robert, G., Bernhard, J. C., Ravaud, A., & Ferrière, J. M. (2008). Les thérapies ciblées du cancer de vessie localement avancé et/ou métastatique. *Progrès en urologie*, 18 (7), 407-417.

Wigner, P., Bijak, M., & Saluk-Bijak, J. (2022). Clinical Potential of Fruit in Bladder Cancer Prevention and Treatment. *Nutrients*, 14 (6), 1132.

X:

Xu, F., Na, L., Li, Y., & Chen, L. (2020). Retracted article: Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell & bioscience*, 10 (1), 1-12.

Y:

Yang, W., Zhu, D., Gan, S., Dong, X., Su, J., Li, W., ... & Chen, L. (2022). Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature medicine*, 28(5), 974-981.

You, J. S., & Jones, P. A. (2012). Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer cell*, 22(1), 9-20.

Youssef, K., Farouk, H., Jihad, L., Hachem, S., Lounis, B., & Yassine, N. (2020). Adénocarcinome primitif de la vessie: à propos de 6 cas. *The Pan African Medical Journal*, 36.

Z:

Zaki, N., Alashwal, H., & Ibrahim, S. (2020). Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(5), 1133-1142.

Zhang, K., Bai, P., Dai, H., & Deng, Z. (2021). Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Primary care diabetes*, 15(1), 52-58.

Zhang, Y., & Wang, X. (2020). Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 1-16.

Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 108(8):1167-74.

Zhou, T., Xu, X., Du, M., Zhao, T., & Wang, J. (2018). A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1227-1235.

Zhu, C. Z., Ting, H. N., Ng, K. H., & Ong, T. A. (2019). A review on the accuracy of bladder cancer detection methods. *Journal of Cancer*, 10(17), 4038–4044.

Zi, F., Zi, H., Li, Y., He, J., Shi, Q., & Cai, Z. (2018). Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy. *Oncology letters*, 15(1), 683-690.



Résumé :

Des preuves épidémiologiques suggèrent que l'incidence du cancer est associée au diabète et ainsi qu'à certains facteurs de risque. Les médicaments antidiabétiques peuvent moduler le risque de cancer en impactant directement le métabolisme des cellules cancéreuses comme la metformine, Le cancer de la vessie (CV) est parmi les cancers les plus répandus dans le monde, dans notre travail nous avons réalisé une étude observationnelle et rétrospective reposée sur l'analyse des profils épidémiologiques et cliniques de 215 patients atteints de CV et 2812 de diabète dans la wilaya de Jijel dans la période allant de 2016 jusqu'à 2019. Nous avons constaté que l'incidence de CV et de diabète a augmenté d'une année à l'autre avec une prédominance masculine et une moyenne d'âge de 60 ans. Afin de déterminer l'intérêt de la metformine dans la protection, l'atténuation ou la progression de CV une étude histologique a été effectuée sur trois patients, le premier ayant un CV et un DT2 sous traitement d'insuline et le second n'ayant qu'un CV et le troisième un CV et un DT2 traités par la metformine. Cette étude a montré une diminution de l'infiltration, prolifération et métastases chez les patients traités par la metformine.

Mots-clés : étude épidémiologique, CV, étude histologique, DT2, metformine, insuline.

Summary:

Epidemiological evidence suggests that cancer incidence is associated with diabetes and some other risk factors. Antidiabetic drugs can modulate cancer risk by directly impacting the metabolism of cancer cells such as metformin, Bladder cancer (CV) is among the most common cancers in the world, in our work we carried out an observational and retrospective study based on the analysis of epidemiological and clinical profiles of 215 patients with CV and 2812 diabetes in the wilaya of jijel in the period from 2016 to 2019. We found that the incidence of CV and diabetes increased year over year with male predominance and an average age of 60 years. In order to determine the interest of metformin in the protection, attenuation or progression of CV a histological study was carried out on three patients, one with a CV and a DT2 under insulin treatment and the other with only a CV and the third with a CV and a DT2 treated with metformin. This study showed a decrease in infiltration, proliferation and metastases in patients treated with metformin.

Keywords: epidemiological study, CV, histological study, DT2, metformin, insulin.

المخلص:

تشير الأدلة الوبائية إلى أن الإصابة بالسرطان مرتبطة بمرض السكري وبعض عوامل الخطر الأخرى. يمكن للأدوية المضادة للسكري تعديل مخاطر الإصابة بالسرطان من خلال التأثير مباشرة على التمثيل الغذائي للخلايا السرطانية مثل الميتفورمين وسرطان المثانة الذي يعد من بين أكثر أنواع السرطان شيوعاً في العالم، في عملنا هذا أجرينا دراسة قائمة على الملاحظة وبأثر رجعي بناءً على دراسة الملفات الوبائية والسريية لـ 215 مريضاً مصاباً بسرطان المثانة و 2812 مريضاً بالسكري في ولاية جيجل في الفترة الممتدة من 2016 إلى 2019. حيث وجدنا أن معدل الإصابة بسرطان المثانة والسكري قد زاد عاماً بعد عام مع هيمنة الذكور بمتوسط عمر يناهز 60 سنة. من أجل تحديد تأثير الميتفورمين في حماية وتوهم تطور هذا النوع من السرطانات، تم إجراء دراسة نسيجية على ثلاثة مرضى أحدهم مصاب بسرطان المثانة والسكري من النوع الثاني يعالج بالانسولين والثاني لديه سرطان المثانة فقط اما الثالث فمصاب بسرطان المثانة والسكري من النوع الثاني و يعالج بالميتفورمين. اظهرت هذه الدراسة انخفاضاً في تشكل الورم و تطوره وانتشاره لدى المرضى الذي عالجوا بالميتفورمين.

الكلمات المفتاحية: دراسة وبائية، سرطان المثانة، دراسة نسيجية، السكري النوع الثاني، ميتفورمين، انسولين.