L'obésité, un poids lourd dans la survenue des cancers

Obesity as a major driver of the cancer occurrence

A. Ly · A. Shevelev · J. Trojan

© Lavoisier SAS 2015

Au cours des trente cinq dernières années, la prévalence globale de l'obésité s'est accrue sans discontinuer. Le nombre de personnes en surpoids ($25 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) ou obèses ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) a augmenté de 857 millions en 1980 à 2,1 milliards en 2013 [1] (Tableau 1). Cette progression rapide et importante de l'obésité s'est faite à travers la planète et a concerné aussi bien les pays développés que les pays à revenus intermédiaires ou limités. La santé de ces personnes en surcharge pondérale est menacée, soit 30 % de la population mondiale selon les dernières estimations [1]. En effet, avec le tabagisme, l'alcoolisme et l'inactivité physique, l'obésité est un des facteurs de risques communs aux pathologies chroniques les plus meurtrières telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer, le diabète et les affections respiratoires [1,2]. De même, l'apnée du sommeil obstructive, l'ostéoartrite et la maladie d'Alzheimer sont associées à une surcharge pondérale sévère [1,3,3a].

Si plus de 671 millions sont obèses, 1,4 milliard d'individus sont en surpoids (20 % de la population mondiale) dont 170 millions de jeunes de moins de 18 ans. Cette situation épidémiologique impacte toutes les classes d'âge : 11 % des hommes et 15 % des femmes de plus de 18 ans sont déclarés obèses dans le monde. Les enfants sont particulièrement touchés. L'obésité infantile est aussi une réalité épidémiologique et 42 millions d'enfant âgés de moins de 5 ans étaient en surpoids en 2013 [1,4,5]. Les conséquences délétères du surpoids et de l'obésité sur la santé en général est à

l'origine de 3,4 millions de morts par an et de 93,6 millions d'années de vie en parfaite santé ont été perdues [4,4a].

Le surpoids et l'obésité sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé « comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé » [1,5].

A ces préoccupations épidémiologiques et sociales s'ajoute un coût économique insoutenable qui est évalué à 2 000 milliards de dollars par an. Ce fardeau économique de l'obésité représente 2 à 7 % des dépenses totales de santé dans le monde ou 2,8 % du Produit Intérieur Brut mondial [6,7]. Ce coût est estimé à 6 milliards d'euros en France ou entre 4 et 7 % des dépenses nationales de santé et à plus de 150 milliards de dollars aux États-Unis [6,6a,6b]. Au Royaume-Uni, les pertes de productivité liées à l'obésité et l'impact sur l'économie nationale sont évaluées à 7 milliards de dollars [6]. Ce sont les États-Unis, la Chine, l'Inde et la Russie qui figurent aux premiers rangs des pays les plus touchés par l'obésité [1] (Tableau 2). En Afrique, l'obésité est devenue un important sujet de préoccupation. Dans sa partie nord comme dans les régions subsahariennes, le continent africain est confronté à ce défi de santé publique que représentent l'obésité et le surpoids. Les prévalences les plus

Tableau 1 Classification de la corpulence en fonction de l'indice de Masse Corporelle (IMC) (d'après la référence 5).

Index de Masse Corporelle (IMC) Poids (kg) / Taille 2 (m) ◇	Classification de l'OMS
Moins de 16,5	Dénutrition
De 16,5 à 18,5	Maigre
De 18,5 à 25	Corpulence normale
De 25 à 30	Surpoids
Supérieur à 30	Obésité
De 35 à 40	Obésité sévère
Supérieur à 40	Obésité morbide ou massive

◇ le calcul de l'IMC n'est valable que pour les adultes âgés de 16 à 70 ans. Chez les enfants, les courbes de croissance présentes dans les carnets de santé servent de références.

A. Ly (✉)
Afrocancer, GR "Prévention et physiopathologie des cancers",
BP 60751, 75827 Paris cedex 17 France
e-mail : adamaly@gmail.com

A. Shevelev
Laboratory of Cell Engineering,
Institute of Experimental Cardiology, Moscow,
Russia 3rd Cherepkovskaya Str. 15 A, Moscow 121552, Russia

J. Trojan
Dept. Investigation, NIH-INS-National Institute of Health,
Bogota, Colombia Avenida calle 26, no 51-20, Bogota DC 0000,
Colombia et Inserm U602, Paul Brousse Hospital,
Paris XI University, Villejuif, France

Tableau 2 Classement des 10 pays comptant le plus grand nombre de personnes adultes souffrant d'obésité (d'après la référence 1).

1. Etats-Unis : 78 millions soit 33,3 % de la population adulte (P.A)
2. Chine : 46 millions soit 4,4 % P.A
3. Inde : 30 millions soit 3,8 % P.A
4. Russie : 28 millions soit 24,1 % P.A
5. Brésil : 22 millions soit 16,2 % P.A
6. Mexique : 20 millions soit 26,9 % P.A
7. Egypte : 18 millions soit 35,9 % P.A
8. Allemagne : 16 millions soit 24,3 % P.A
9. Pakistan : 14 millions soit 13,6 % P.A
10. Indonésie : 11 millions soit 6,8 % P.A

BMI : Body Mass Index (index de masse corporelle : IMC) ;
RDC : République Démocratique du Congo ; Congo B : République de Congo Brazzaville ; CIV : Côte d'Ivoire.

élevées sont retrouvées notamment au Maghreb (Egypte, Mauritanie, Tunisie, etc.) et au sud du continent (Afrique du sud, Swaziland [8,9] (Fig. 1). Une des particularités des pays en développement est que l'obésité et la surcharge pondérale coexistent avec les carences alimentaires (cachexie, retard de croissance, perte de poids). Ces deux aspects de la malnutrition que sont les excès et les déficits nutritionnels constituent un double fardeau qui entraîne des conséquences socio-économiques néfastes à leur développement [10]. Ainsi, la réduction de l'impact sanitaire de l'obésité exige la mise en place d'une politique de santé publique à l'échelle nationale et internationale. La prévention doit en être la clef de voûte. Elle devra cibler davantage les femmes et les enfants qui sont dans plusieurs régions les tranches de la population les plus vulnérables et les plus affectées

Fig. 1 Pourcentage de personnes adultes en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25) dans quelques pays de la zone Afrique de l'OMS (référence 8)

[1,2,4,10]. L'obésité est, en effet, évitable. Une meilleure identification des facteurs de risques peut aider à développer des campagnes d'informations et de sensibilisation afin de circonscrire l'évolution de ce fléau mondial. L'obésité qui est un élément favorisant la survenue de pathologies chroniques notamment les cancers est elle-même plurifactorielle [1,2,5,11]. Des causes environnementales, socio-économiques, psychologiques, comportementales et génétiques sont impliquées dans sa physiopathologie [1,2,4,12,13]. Les tendances alimentaires actuelles faites d'aliments déséquilibrés, trop caloriques, riches en glucides et en lipides sont désignées comme un des déterminants majeurs. A ces changements des comportements nutritionnels observés s'ajoutent une insuffisance des activités physiques et le stress. La sédentarité, les transitionnelles nutritionnelles et le stress qui sont les caractéristiques d'un style de vie occidentalisé exposent à un risque accru à l'obésité [1,2,4,14-16].

D'un point de vue génétique, l'expression des certains gènes confère à une susceptibilité à l'obésité. Des travaux récents ont révélé qu'un variant du gène FTO (Fat mass and Obesity-associated) localisé sur le chromosome 16 était associé à l'obésité [17,18]. Ce variant est impliqué dans le métabolisme lipidique et régule l'activité de deux autres gènes (IRX3 et IRX5). Chez les personnes portant le variant FTO, les activités d'IRX3 et d'IRX5 sont augmentées et se traduisent par une plus grande accumulation des graisses. Cet allèle est porté par 44 % des européens [18]. Des expérimentations chez la souris ont permis de démontrer la réversibilité de cette activité obésogène au niveau des tissus adipeux [18]. En effet, par inactivation du gène IRX3 murin, il a été constaté un accroissement de la consommation des graisses au détriment de leur stockage et une nette diminution du poids des animaux et ce en absence de toute activité physique et avec un régime riche en graisses [18]. Cette région semble être donc le siège d'un système de contrôle et d'orientation du métabolisme vers une accumulation ou une consommation des graisses. Toutefois, ces résultats préliminaires nécessitent des confirmations. Un autre gène humain, dénommé MC4R, code la protéine Melanocortin 4 receptor qui est une protéine qui se lie à la α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) (Hormone mélanotrope ou mélanocortine). Dans un modèle murin, ce récepteur intervient dans le contrôle des comportements alimentaire et sexuel, à l'insulinorésistance et à l'obésité. Dans l'espèce humaine, les mutations du gène MC4R sont associées à une prédisposition à l'obésité avec une transmission codominante. Dans les observations cliniques, les patients sont plus souvent hétérozygotes qu'homozygotes. Les mutations du gène MC4R ne concernent que 1 à 2,5 % des personnes obèses dont l'IMC est supérieur à 30. A ce jour, ces autres gènes (POMC, LEP, LEPR, PCSK1, SIM1, BDNF NTKR2) ont été identifiés et impliqués aussi dans les formes monogéniques de la maladie [19-21]. Tous ces gènes codent des

protéines actives avec la leptine dans la voie modulant le comportement alimentaire et le poids.

Quant à la leptine, une hormone peptique produite principalement par les adipocytes et codée par le gène OB, elle joue un rôle central dans la régulation de la satiété et des dépenses énergétiques en agissant au niveau des neurones du noyau arqué de la région hypothalamique du cerveau. Son effet biologique est médié par son récepteur OBR qui est capable d'activer plusieurs voies de signalisation telles que les voies MAPK, PI3K, AMPK, Jak2/STAT3. Ce qui explique les actions pléiotrophiques de la leptine qui sont métaboliques et hormonales. Elle agit au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus mais aussi du tronc cérébral et de l'aire tegmentaire ventrale [22,23]. Par son action au niveau hypothalamique, la leptine inactive la prise alimentaire et active les dépenses énergétiques. Ses signaux régulent positivement les voies anorexigènes et négativement les voies orexigènes. Le stress est aussi un modulateur du comportement alimentaire. Il provoque une tendance à l'absorption de produits gras et sucrés. Dans le même temps, il entraîne une augmentation du taux circulant de la leptine et devrait aboutir à une inhibition de prise alimentaire. Paradoxalement, chez les personnes obèses, les concentrations de leptine élevées induisent une hyperphagie et non un effet satiétogène. Cette forme de résistance hormonale aux actions anorexigènes de la leptine est encore inexpiquée [22,23]. Une altération du gène de la leptine ou de celui de son récepteur perturbe ce système d'auto-régulation de la prise alimentaire et conduit à un comportement hyperphagique qui aboutit, in fine, à l'obésité [22,23]. En substance, plusieurs systèmes biologiques complexes concourent au maintien d'un poids équilibré pour un fonctionnement optimal de l'organisme. Ces mutations sont rares. L'explosion actuelle de l'obésité est plus comportementale, sociale et économique que génétique ou épigénétique bien que de plus en plus de gènes de prédisposition soient identifiés depuis l'avènement du séquençage du génome humain en 2001 [11,12,14,15].

Ces connaissances acquises et d'autres en cours d'élucidation permettront au cours des prochaines années le développement d'outils tant diagnostiques que thérapeutiques pour la prise en charge de l'obésité. Elles seront, par ailleurs, fondamentales pour la compréhension des mécanismes explicatifs des liens clairement documentés entre l'obésité et nombre de pathologiques chroniques.

Dans le cas des néoplasies, l'obésité est un facteur de risque accru pour le développement des cancers du sein chez la femme ménopausée, de l'endomètre et du foie. Les cancers de l'ovaire, du col de l'utérus, de l'œsophage, du côlon, du rectum, du rein, du pancréas ou celui de la vésicule biliaire sont aussi cités [24-26]. Selon le Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC), il est imputé à l'obésité la survenue de 481 000 nouveaux cas de cancer chez les adultes de plus de 30 ans en 2012 soit 3,6 % de l'incidence mondiale

[26]. L'analyse plus détaillée de ces résultats montre que les pays riches restent plus affectés (5,2 % des nouveaux cas) que les pays en développement (1,5 % soit 88 000 nouveaux cas). 64 % des cancers liés au surpoids et à l'obésité ont été enregistrés en Amérique du Nord (111 000 cas soit 23 % du total mondial) et en Europe notamment. En Afrique subsaharienne, les cancers attribués à des IMC élevés ne représentent que 1,5 % des nouveaux cas de cancers soit 7 300 cas. Pour le continent asiatique, du fait d'une très forte démographie, les nombres de cas sont souvent considérables alors que les pourcentages sont faibles. Par exemple, en Chine, 50 000 cas de cancers attribués à l'obésité sont déclarés. Ils ne représentent, pour autant, que 1,6 % du total national et pour tout sexe confondu [26]. En plus de ces variations géographiques, les différences selon le genre sont manifestes. Au niveau mondial, 5,3 % des cancers chez les femmes sont associés à l'obésité contre 1,9 % chez les hommes [26]. De façon générale, les femmes sont davantage touchées que les hommes par l'obésité et par les cancers dûs au surpoids et à l'obésité. En termes de fréquence, ce sont les cancers de l'endomètre, du sein et du côlon qui sont les plus observés chez les femmes (73 % des nouveaux cas liés à l'obésité) tandis que chez les hommes les tumeurs malignes du rein et du côlon occupent les premières positions et sont estimées à 66 % des cancers associés à un IMC élevé [26].

Quelques exceptions sont, cependant, à souligner. Il existe des pays au sein desquels le pourcentage des nouveaux cas de cancers consécutifs au surpoids et à l'obésité est plus élevé du côté masculin que du côté féminin : 4,4 % au Royaume-Uni et à Malte, 4,5 % en Jordanie et 5,5 % en Tchéquie [26].

Si les études épidémiologiques, les méta-analyses et les observations cliniques ont permis de mettre en exergue les liens entre cancers et obésité, les mécanismes physiopathologiques impliqués demeurent encore à éclaircir.

Le rôle des micro-organismes dans l'étiologie des cancers liés à l'obésité est suggéré par plusieurs travaux [27]. Le microbiote de l'intestin produit de l'acide déoxycholique à partir des acides biliaires par 7 α déhydroxylation. La circulation entéro-hépatique de ce métabolite secondaire provoque des lésions de l'ADN, induit la sécrétion des facteurs pro-inflammatoires et la sénescence des cellules stellaires au niveau du foie [28-30]. Cette cascade inflammatoire est délétère et potentiellement tumorigène.

D'autres études ont mis en évidence que les adipocytes qui sont une constituante majeure de la glande mammaire interviennent dans la promotion tumorale, la prolifération et le processus métastatique des cellules cancéreuses du sein en sécrétant la leptine et l'interleukine 6 (IL-6) qui ont un effet paracrine [31]. L'activation de la voie de signalisation Janus kinase 2, du facteur de transcription 5, de la transition épithélio-mésenchymateuse et de la voie Notch qui régule le maintien et la différenciation des cellules souches sont autant

d'événements physiologiques et cellulaires qui sous-tendent le mécanisme oncogénétique [31].

Des quantités anormalement élevées d'insuline et du facteur de croissance Insuline like-Growth Factor-1 (IGF-1) sont trouvées chez les personnes souffrant d'obésité. L'insuline en se fixant à la « Sexual Hormone Binding Globulin » (SHBG) ou « Globuline se liant aux hormones sexuelles », active, ainsi, une libération excessive d'œstrogènes [32,33].

Nombre d'équipes dont la nôtre ont établi les rôles de l'IGF-1 dans la survie (fonction anti-apoptotique) et dans la prolifération de la cellule normale et de la cellule maligne [34,35]. Il s'y ajoute que l'expression anormale d'autres adipokines et cytokines comme la leptine, l'adiponectine, l'IL-6, l'interleukine-1 Béta (IL-1 β) et le Tumor Necrosis alpha (TNF α) engendre le développement de cancers de sein après la ménopause chez la femme obèse [36,37]. Des radicaux libres et d'autres espèces radicalaires (dérivés réactifs de l'oxygène) générés lors du stress oxydatif sont aussi incriminés dans la transformation tumorale des cellules mammaires [36,38].

Au total, un faisceau de preuves scientifiques concordantes est assemblé pour d'une part confirmer la majoration des risques d'atteintes cancéreuses des personnes à Index de Masse Corporelle élevé et d'autre part pour élucider les liens complexes entre ces deux grandes pathologies chroniques et invalidantes que sont le cancer et l'obésité. Des possibilités additionnelles à visée préventive voire prédictive sont espérées. De même, des thérapies anticancéreuses alternatives spécifiques ou ciblées peuvent découler de ces avancées biomédicales. En parallèle, il s'agira d'agir, en amont, sur les causes sociétales et environnementales de l'obésité lesquelles ne peuvent être sinon anéanties du moins fortement réduites qu'en promouvant des modes de vie et de développement socio-économique responsables et durables [11,12,39,40].

Références

1. Marie Ng, Tom Fleming, Margaret Robinson, et al (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 384 (9945):766–81
2. Boyd A Swinburn, Gary Sacks, Kevin D Hall, et al (2011) The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378: 804–14
3. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, et al (2015) Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 7(5):920–9
- 3a. Edward B. Lee (2011) Obesity, leptin, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1243: 15–29
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al (2012) comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859):2224–60
- 4a. Christopher JL Murray, Theo Vos, Rafael Lozano, et al (2012) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380 (9859) : 2197–2223
5. Organisation Mondiale de la Santé (2015) Obésité et surpoids Aide-mémoire N°311 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/> (consulté le 4 9 2015)
6. McKinsey Global Institute (2014) Overcoming obesity: An initial economic analysis, McKinsey & Company November, 105 p
- 6a. Haute Autorité de santé (2011) Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours, Saint-Denis La Plaine, 2011 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf (consulté le 27 8 2015)
- 6b. Sénat (2015) Quelles issues entre les espérances de la nutrition et quasi certitude annoncée d'un désastre sanitaire ? <http://www.senat.fr/rap/r03-267/r03-26717.html> (consulté le 7 7 2015)
7. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. 2000: Geneva
8. Nutritional transition (2010) World Health Organization, Regional Office for Africa, Brazzaville
9. J. Correia Z, Pataky A, Golay (2014) Comprendre l'obésité en Afrique : poids du développement et des représentations. *Rev Med Suisse* 10 : 712–6
10. FAO (2013) The state of food and agriculture, Food and the Agriculture Organization of the United States, Rome, 2013
11. WHO (2014) Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles « Atteindre les neuf cibles mondiales : une responsabilité partagée » World Health Organization, Genève, 2014 WHO/NMH/NVI/15.1
12. World Health Organization (2012), Population-based approaches to childhood obesity prevention, World Health Organization, Genève, 2012 ISBN 978 92 4 1504782
13. Gretchen A Stevens, Gitanjali M Singh, Yuan Lu, et al (2012) National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences *Population Health Metrics* 10:22
14. Stefanie Vandevijvere, Carson C Chow, Kevin D Hall, et al (2015) Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ* 93:446–56
15. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, et al (2004) Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ* 82: 940–6
16. Levian C, Ruiz E, Yang X (2014) The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective *Yale J Biol Med* 87(2):113–26
17. Clifford J. Rosen, Julie R Ingelfinger (2015) Unraveling the Function of FTO Variants *N Engl J Med* 373:964–5
18. Melina Claussnitzer, Simon N Dankel, Kyoung-Han Kim, et al (2015) FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med* 373:895–907
19. Loos RJ (2011) The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *Eur J Pharmacol* 660(1):156–64
20. Hinney A, Volckmar AL, Knoll N. (2013) Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci* 114:147–91
21. Rovito V, Petrovska R, Vaivade I, et al (2014) The role of common and rare MC4R variants and FTO polymorphisms in extreme form of obesity. *Mol Biol Rep* 41(3):1491–500
- 21a. David Meyre et Philippe Froguel (2012) L'obésité dans les gènes, Pour la Science n°421:64-7
22. Begg DP, Woods SC. (2013) The endocrinology of food intake. *Nat Rev Endocrinol* 9(10):584–97

23. Van Saun MN (2013) Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 19:1926–32
24. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM (2011) Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer* 11(12):886–95
25. Mazzealla L (2015) Why does obesity promote cancer? Epidemiology, biology, and open questions. *Ecancer medical science* 9:554
26. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al (2015) Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study *Lancet Oncol* 16(1):36–46
27. Ohtani N, Yoshimoto S, Hara E (2014) Obesity and cancer: a gut microbial connection. *Cancer Res.* 74(7):1885–9
28. Hara E (2015) Relationship between Obesity, Gut Microbiome and Hepatocellular Carcinoma Development. *Dig Dis* 33(3):346–50
29. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al (2013) Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499(7456):97–101
30. Lade A, Noon LA, Friedman SL. (2014) Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepaticfibrosis, and cancer. *Curr Opin Oncol.* 26(1):100–7
31. Wolfson B, Eades G, Zhou Q. (2015) Adipocyte activation of cancer stem cell signaling in breast cancer. *World J Biol Chem.* 6(2):39–47
32. Coughlin SS, Smith SA.(2015) The Insulin-like Growth Factor Axis, Adipokines, Physical Activity, and Obesity in Relation to Breast Cancer Incidence and Recurrence. *Cancer Clin Oncol.* 4(2):24–3
33. Khan S, Shukla S, Sinha S, Meeran SM (2013) Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 24(6):503–13
34. Trojan J, Pan YX, Wei MX, et al (2012) Methodology for Anti-Gene Anti-IGF-I Therapy of Malignant Tumours. *Chemother Res Pract* 721873
35. Ly A, Francois JC, Upegui-Gonzalez LC, et al (2000) Alterations in tumorigenicity of embryonal carcinoma cells by IGF-I triple-helix induced changes in immunogenicity and apoptosis *Life Sci* 68(3):307–19
36. Khan S, Shukla S, Sinha S, et al (2013) Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev* 24(6):503–13
37. Taniguchi K, Karin M (2014) IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol* 26(1):54–74
38. Gregor MF, Hotamisligil GS (2011) Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 29:415–45
39. Ly A (2012) Cancers et autres maladies non transmissibles: vers une approche intégrée de santé publique. *J Afr Cancer* 4:137–9
40. AJ. McMichael, DH. Campbell-Lendrum, C.F. Corvalán, et al (2003) Climate change and human health-risks and responses World Health Organization, Genève, ISBN 92 4 156248 X