

# Obésité et sensibilité mammaire

## Obesity and breast sensibility

**Mots clés :** Obésité, Risque de cancer du sein.

**Keywords :** Obesity, Breast cancer risk

J.P. Brettes <sup>(1)</sup>, C. Youssef <sup>(1)</sup>, C. Mathelin <sup>(1)</sup>

L'obésité viscérale tardive est associée à un risque plus élevé de cancer du sein en post-ménopause. Ce risque ne se conçoit aujourd'hui que dans l'association d'une exposition génétique liée au polymorphisme des gènes impliqués et d'un environnement néfaste, qu'il soit endogène ou exogène.

La transformation de la cellule normale en cellule maligne nécessite l'accumulation de mutations de gènes régulant la division cellulaire (prolifération), l'apoptose (mort cellulaire), l'invasion, le pouvoir métastatique.

Des gènes inhibiteurs assurent le maintien de la stabilité du génome. Les cancers génétiques (5 à 6 % des cancers) ou familiaux correspondent à la mutation d'un seul de ces gènes. Ici, une anomalie majeure du DNA, portant sur un double brin du DNA du gène, est transmise. Le gène de réparation devient alors complètement inactif.

Pour la plupart de ces gènes de prédisposition au cancer lorsqu'ils sont mutés, comme le BRCA1-2, le Check kinase, le syndrome Li Fraumeni, la clinique est bruyante : cancer du sein de la femme jeune, cancers bilatéraux, cancer sein/ovaire.

À l'inverse, les cancers sporadiques non familiaux sont hormonodépendants et, au début du moins, expriment les récepteurs (RE+). Ils dépendent du polymorphisme du gène, dont l'anomalie mineure porte sur un seul nucléotide. Cette anomalie isolée n'est toutefois pas suffisante dans le déterminisme du cancer.

1. Service de gynécologie et obstétrique, hôpital Civil, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg.

L'accumulation d'autres mutations portant sur d'autres nucléotides est nécessaire. Elle doit être associée à une exposition au risque liée à l'environnement.

La grande variabilité du génome humain montre la complexité du pool génomique. On estime qu'il existe trois millions de sites de polymorphisme sur un seul nucléotide d'un allèle.

Les altérations sont plus subtiles. Les gènes métaboliques ici concernés contrôlent les voies de synthèse des stéroïdes, le métabolisme de ces hormones, la détoxification de certains de leurs métabolites toxiques ou bien la détoxification des carcinogènes altérant le DNA, d'autres gènes enfin contrôlant la réparation du DNA [1].

Du fait de la grande sensibilité de la transmission des gènes polymorphes et des expositions à un environnement différent, l'interaction gène/environnement, impliquée dans la cancérogenèse mammaire, diffère de façon sensible selon les individus.

Ces gènes de susceptibilité, liés à l'exposition environnementale, déterminent la sensibilité mammaire aux hormones intervenant dans la genèse des cancers. L'obésité se situe ici comme une pathologie de l'environnement endogène en postménopause.

## Obésité et cancer du sein : données épidémiologiques

### Définition

L'obésité s'apprécie selon le poids corporel, le poids en relation avec la taille ou par la distribution de la graisse corporelle.

L'index de masse corporelle (IMC) (poids en kg/taille en m<sup>2</sup>) ou le type d'obésité en relation avec la distribution centrale (c'est-à-dire abdominale) ou périphérique de la graisse, sont le plus souvent utilisés.

**Tableau I. Degré de surpoids ou d'obésité.**

Grade	IMC	Description
non gradé	< 20	poids insuffisant
0	20-24,9	poids idéal
1	25-29,9	surpoids
2	30-39,9	obésité
3	≥ 40	obésité morbide

**Tableau II. Effets de l'obésité sur l'incidence du cancer du sein.**

Rapport taille/hanche	RR
< 0,73	1
0,73-0,76	1,90
0,77-0,80	2,83
≥ 0,80	6,46

On définit une obésité centrale ou viscérale par le rapport taille/hanches : homme ≥ 0,95 ; femme ≥ 0,80. Le **tableau I** résume le degré de surpoids ou d'obésité.

### Effet de l'obésité sur l'incidence du cancer du sein

**Chez la femme jeune**, il existe une relation inverse entre l'obésité et le risque mammaire. Cependant, une prise de poids en péri-ménopause avec obésité centrale augmente le risque selon des modifications du rapport taille/hanche [2] (**tableau II**).

**Après la ménopause**, les données de la littérature montrent une relation évidente entre le surpoids/obésité et le risque de cancer. Selon l'IMC, le surrisque induit par l'obésité se situe entre 1,50 et 2,52.

Le risque est de 2,04 (1,20-3,48) en post-ménopause pour un gain de poids de 30 kg débutant depuis l'âge de 18 ans.

### ***Obésité et volume mammaire***

L'augmentation du volume mammaire en postménopause concerne environ une femme sur cinq. Le facteur le plus important, associé à cette augmentation de volume, est la prise de poids au cours des cinq années précédentes, même si cette augmentation apparaît chez 12 % des femmes ayant maigri.

L'augmentation absolue ou relative dans le sein du tissu graisseux et la baisse de la lipolyse des adipocytes intramammaires contrebalancent l'atrophie ductulo-lobulaire sous l'effet du retrait des hormones stéroïdes et expliquent cette variation. Cependant, le volume mammaire dépend aussi de la quantité de tissu glandulaire.

Sous THS, l'augmentation du volume mammaire habituellement observée, et qui peut s'accompagner de symptômes comme des mastodynies et des gonflements, en comparaison avec le placebo, correspond plus à la quantité augmentée de tissu glandulaire (prolifération) qu'à la rétention d'eau [3].

Le risque de cancer du sein en postménopause, lié au volume mammaire, dépend surtout de la quantité du tissu glandulaire ainsi que du rapport entre celle-ci et celle du tissu adipeux. Les densités mammographiques élevées de la postménopause, reflet de la persistance de la composante glandulaire ou de l'induction de celle-ci, constituent un véritable facteur de risque mammaire pouvant dépendre de facteurs génétiques et/ou hormonaux.

## **Obésité : un état de malnutrition aux répercussions hormonales**

### ***Les aspects nutritionnels : corrélation avec les niveaux hormonaux circulants***

Avant la ménopause, il est démontré que la fonction ovarienne dépend du statut nutritionnel. Un apport énergétique important, lié à une nourriture abondante et à une baisse concomitante des dépenses énergétiques par réduction de l'activité physique, modifie la fonction ovarienne.

La comparaison entre la population à alimentation riche et l'autre pauvre montre, dans le premier cas, des ovulations cumulées plus nombreuses, une augmentation de production ovarienne en estrogènes et progestérone, une élévation des niveaux hormonaux circulants, tous corrélés à l'augmentation du risque de cancer du sein.

L'obésité liée à un trouble du comportement alimentaire engendre des complications comme l'hypertension artérielle, le diabète et les cancers hormonodépendants, caractéristiques des populations occidentales à haut niveau d'apport énergétique [4].

Le risque de cancer du sein est positivement corrélé avec une augmentation des concentrations en estrogènes libres circulants [5].

## ***Le rôle de l'adipocyte***

L'excès pondéral ou l'obésité correspond à une augmentation du nombre (hyperplasie) et de taille (hypertrophie) d'adipocytes matures gorgés de graisse.

### **Adipocyte et morphotype**

L'obésité postménopausique, viscérale, centrale ou abdominale est associée à un morphotype androïde et à une hyperandrogénie.

Avant la ménopause, les androgènes proviennent des ovaires. Les ovaires sont polykystiques avec anovulation fréquemment associée.

Après la ménopause, la source androgénique est pratiquement uniquement d'origine surrénalienne.

### **Adipocyte et profil hormonal**

L'augmentation de la DHEA-S circulante, de la testostérone libre, de la chute de leur transporteur SHBG, caractérise le profil hormonal de l'obésité postménopausique. Elle est associée à un hyperinsulinisme, une hyperinsulinémie et une insulino-résistance.

Cette perturbation du métabolisme des hydrates de carbone s'accompagne d'une augmentation des facteurs de croissance insuliniques (IGF1-2-3), puissants facteurs de prolifération, combinée à un effet antiapoptotique. L'interaction synergique de la résistance à l'insuline et de IGF favorise l'augmentation du risque de cancer du sein [6].

### **Adipocyte et récepteurs stéroïdiens**

Le pré-adipocyte ne possède ni RE ni RP. L'adipocyte mature comporte tous les récepteurs RE (et mRNA codant pour RE), RA (et mRNA codant pour RA), les récepteurs gluco-corticoïdes, à l'exception toutefois des récepteurs à la progestérone, toujours absents [7].

### **Adipocyte et activité aromatase**

- Considéré comme véritable tissu endocrinien, l'adipocyte contient l'enzyme aromatase. Les taux élevés d'estrogènes circulants de l'obèse dépendent de la présence et de l'activité de cet enzyme, qui convertit les androgènes surrénaliens en estrogènes faibles E1. Une sulfotransférase, enzyme de protection contrôlé par la grande famille des gènes très polymorphes SULT1A1, retire du plasma les hormones stéroïdes actives, augmente de façon considérable le pool circulant de E1S inactivé par sulfo-conjugaison, dont la concentration est 10 à 50 fois plus élevée que E1 actif. Ces estrogènes, quoique inactifs, sont à la disposition de la cellule épithéliale mammaire dont la transformation en E2 dépend d'une sulfatase, enzyme ubiquitaire de désulfatation et de transformation de E1 en E2 selon l'activité de la 17HSD isoforme de type 1. La sulfatase est un enzyme d'exposition au risque [8].

- Le polymorphisme du gène CYP19 aromatase est associé à un profil métabolique et hormonal perturbé. Des taux élevés d'androgènes, un diabète de type 2, une anomalie de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien sont en relation avec une obésité abdominale [9].

## Obésité environnementale et polymorphisme génétique de la cellule mammaire

Le niveau d'activité aromatasé adipocytaire périphérique détermine, pour la cellule mammaire, un excès d'estrogènes.

Selon le polymorphisme du gène CYP450/19.AROM, cette cellule dispose, dans le tissu mammaire, de la possibilité de capter des précurseurs androgéniques et de les aromatiser. La contribution respective dans la production de E2 intramammaire, dépend de l'excès d'apport extracellulaire d'estrogènes (obésité) et de l'excès de production intracellulaire (polymorphisme génétique). Cette contribution est très variable d'une femme à l'autre.

Par ailleurs, la cellule mammaire, selon le polymorphisme de gènes contrôlant le métabolisme, est capable de produire des métabolites de E2 soit génotoxiques (4 $\alpha$ OHE1), soit dont l'effet est de stimuler fortement la prolifération (16 $\alpha$ OHE1) ; toute perturbation ou élimination et détoxification de ces métabolites endogènes pouvant altérer ces gènes et leur réparation.

L'excès d'activité aromatasé lié à l'obésité (présente dans la cellule) est une condition nécessaire, mais pas suffisante pour développer une tumeur, la combinaison de multiples gènes polymorphes étant requise pour déterminer le risque de cancer.

### *Obésité et augmentation de la sensibilité mammaire au cancer*

La sensibilité mammaire aux hormones augmente en postménopause et avec l'âge.

L'augmentation de l'activité aromatasé intramammaire et celle de la réceptivité hormonale concernant RE $\alpha$  (qui contrôle la prolifération), témoigne d'une évolution possible vers l'oncogénèse liée à l'âge.

Alors que RE $\beta$  inhibe la prolifération par arrêt en G2 du cycle cellulaire [10], mais n'apparaît pas affecté par l'âge, le polymorphisme du gène surexprimant RE $\alpha$  est associé à une augmentation de deux à trois fois le risque de cancer du sein [11].

Cette hyperexpression de RE $\alpha$  est aussi associée aux modifications d'expression du gène P53 et bcl2 (apoptose).

### *Obésité et exposition à un environnement hormonal exogène*

- Selon la capacité des gènes à assurer la détoxification et la réparation des gènes altérés dans la cellule mammaire, les *xéno-estrogènes* et les *contaminants*, comme les polluants industriels dérivés de la dioxine, peuvent avoir des effets très variables selon les individus. Ainsi, le rapport d'activité CY1B1/CYP1A1 est un déterminant critique du métabolisme et de la toxicité de E2 dans la cellule mammaire. Les xénobiotiques et contaminants altèrent ce rapport, et perturbent sévèrement les capacités génétiques de la cellule mammaire dans ses mécanismes de détoxification/réparation.

- En thérapeutique, l'effet du THS influence différemment la composition corporelle selon la voie d'administration d'estradiol. La voie orale modifie l'axe GH/IGF1, augmente la masse grasse globale et réduit la masse maigre, ainsi que l'oxydation des lipides. La voie transder-

mique augmente la masse maigre, alors que la masse grasse est inchangée de même que l'axe GH/IGF1.

Sous THS, la prévention de l'obésité postménopausique est mieux contrôlée par l'utilisation de E2 par voie cutanée, plus physiologique, indépendamment du choix des progestatifs [12].

## Effet de l'obésité dans la détection et le traitement des cancers

L'obésité est associée à une détection tumorale à un stade plus avancé comparé aux femmes non obèses.

La plupart des études montrent une association positive avec une plus grande taille au moment du diagnostic ( $T > 2$  cm), plus de métastases ganglionnaires, plus de tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux.

Le pronostic des cancers du sein survenant chez les femmes obèses est plus prédictif, la survie moins bonne avec une mortalité proportionnelle à l'IMC [13].


L'obésité favorise les complications des différents traitements :

- en chirurgie : l'infection postopératoire, le lymphœdème, les lésions du plexus sont plus fréquents, entraînant une diminution de la mobilité de l'épaule ;
- l'irradiation des seins volumineux pose des problèmes techniques et de tolérance ;
- les chimiothérapies induisent moins d'aménorrhée et le nadir des globules blancs est moins marqué [14].

## En conclusion

L'obésité est associée de façon positive, mais indépendante, avec le cancer du sein. Elle concerne les classes sociales les plus défavorisées. Le pronostic en péri- et postménopause est plus sombre du fait des récives et des métastases plus fréquentes. Le risque attribué apparaît identique à celui lié à l'histoire familiale du cancer du sein.

Le risque lié à l'obésité est en réalité celui d'un environnement hormonal préjudiciable, auquel s'associe un polymorphisme cumulé de nombreux gènes métaboliques dans le déterminisme de la cancérogenèse.

L'obésité devient un réel problème de santé publique, nécessitant information et campagne d'éducation. La réduction de l'obésité et la lutte contre la sédentarité réduiraient sensiblement l'incidence élevée du cancer du sein en Europe. 

## Références bibliographiques

- [1] Listgarten J, Damaraju S, Poulin B, Cook L, Dufour J, Driga A, Mackey J, Wishart D, Greiner R, Zanke B. Predictive models for breast cancer susceptibility from multiple single nucleotide polymorphisms. *Clin Cancer Res* 2004;10:2725-37.
- [2] Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cox CE. Abdominal obesity and breast cancer risk. *Ann Intern Med* 1990;112:182-6.
- [3] Den Tonkelaar I, Peeters PHM, Van Noord PAH. Increase in breast size after menopause : prevalence and determinants. *Maturitas* 2004;48:51-7.
- [4] Jasienska G, Thune I, Ellison PT. Energetic factors, ovarian steroids and the risk of breast cancer. *Europ J Cancer Prev* 2000;9:231-9.
- [5] Key T, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Nutrition and breast cancer. *The Breast* 2003;12: 412-6.
- [6] Malin A, Dai Q, Yu H, Shu XO, Jin F, Gao Y-T, Zheng W. Evaluation of synergistic effect of insulin resistance and insulin-like growth factors on the risk of breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:694-700.
- [7] Pedersen SB, Fuglsig S, Sjogren P, Richelsen B. Identification of steroid receptors in human adipose tissue. *Europ. J Clin Invest* 1996;26:1051-6.
- [8] Paruthiyil S, Parmar H, Kerekatte V, Cunha GR, Firestone GL, Leitman DC. Estrogen receptor  $\beta$  inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res* 2004;64:423-8.
- [9] Baghaei F, Rosmond R, Westberg L, Hellstrand M, Eriksson E, Holm G, Bjorntorp P. The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women. *Obes Res* 2003;11:578-85.
- [10] Sparks R, Ulrich CM, Bigler J, Tworoger SS, Yasui Y, Rajan KB et al. UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase polymorphisms, sex hormone concentrations, and tumor receptor status in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2004;6:488-98.
- [11] Han W, Kang D, Lee KM, Kim HJ, Ahn SJ, Kim SW, Chung KW, Lee ES, Noh DY. Full sequencing analysis of estrogen receptor-alpha gene polymorphism and its association with breast cancer risk. *Anticancer Res* 2003;23:4703-8.
- [12] Fildalgo DOS, Reis CMR, De Melo NR, Meirelles ES, Paranagua Vezozzo D, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas* 2003;46:59-68.
- [13] Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott RJ, Bates T. Does obesity compromise survival in women with breast cancer? *The Breast* 2004;13:93-6.
- [14] Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *The Breast* 2004;13: 85-92.