

Obésité et cancer du sein

Marc Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis Paris

Obésité

Grade	IMC	Description
Non gradé	IMC < 20	Poids insuffisant
Grade 0	IMC 20-24,9	Poids souhaitable
Grade 1	IMC 25-29,9	Surpoids
Grade 2	IMC 30-39,9	Obésité
Grade 3	IMC \geq 40	Obésité morbide

Obésité

- En Europe on estime que 10 à 20% des hommes et que 15 à 25% des femmes sont obèses
- En Angleterre l'obésité a triplé entre 1980 et 1998 passant entre 16 et 64 ans de 6 à 17% chez les hommes et de 8 à 21% chez les femmes
- 5,8% de femmes obèses en France (EPIC/MGEN)
- De manière paradoxale, il a été noté une diminution de l'apport calorique d'environ 20% depuis 1970

HMSO 1998, Prentice A, BMJ 1995; 311: 437-9

Types d'obésité

- On distingue les obésités centrales des obésités périphériques
- Rapport WHR (waist to hip ratio) circonférence à la taille par rapport à la circonférence au niveau des hanches, obésité centrale si le rapport est supérieur à 0,95 chez les hommes et 0,80 chez les femmes

Obésité et risque de cancer du sein avant la ménopause

- Relation inverse retrouvée dans la grande majorité des études
- Une méta-analyse de 23 études a confirmé cette observation RR = 0,7 (0,54-0,91) pour les études de cohortes et RR = 0,8 (0,76-1,02) pour les études rétrospectives
- L'excès de cancer du sein chez les femmes minces est d'autant plus net que les femmes sont plus jeunes (≤ 35 ans)

Obésité et incidence du cancer du sein avant la ménopause

Auteurs	Age	Cas/témoins	IMC	RR
London	30-55	658/115 534	< 21	1,0
			> 29	0,6 (0,4-0,8)
Vatten	20-49	164/25 336	< 22	1,0
			> 27	0,6 (0,5-0,8)
Huang	30-55	2517/92 256	< 20	1,0
			> 31	0,62 (0,45-0,86)

Poids à la puberté et risque

- Étude E3N: 90509 femmes, 3491 cancer du sein apparus en 11,4 ans de suivi
- Le risque de cancer du sein est inversement corrélé au volume de la silhouette corporelle tant à huit ans: RR = 0,73 (0,53-0,99) qu'à la puberté: RR = 0,82 (0,66-1,02)
- Effet protecteur de la surcharge pondérale à l'adolescence sur le risque de cancer du sein avant et après la ménopause lié aux cycles anovulatoires ?

Poids pendant l'enfance et risque de cancer du sein: études prospectives

- RR = 0,69 (0,51-0,93) entre les filles les plus fortes et les plus minces à l'âge de 7 ans
(Weiderpass CEBP 2004)
- RR = 0,84 (0,75-0,94) entre les filles avec un IMC élevé par rapport à un IMC bas à l'âge de 14 ans (Algrhen NEJM 2004)
- RR diminué si surpoids entre 2 et 4 ans (De Stavola AJE 2004)

Morphologie corporelle et risque

- Étude danoise de cohorte de 117 415 femmes nées entre 1930 et 1975
- 3340 cas de cancers du sein apparus
- Risque majoré de cancer du sein en cas de fort poids de naissance, de pic de croissance rapide et de grande taille et d'IMC bas à l'âge de 14 ans. Une grande taille à 8 ans et un accroissement rapide de la taille entre 8 et 14 ans sont également des facteurs de risque
- Les risques attribuables sont de 7% pour le poids de naissance, 15% pour la taille à 14 ans, 15% pour l'IMC bas à 14 ans et 9% pour le pic de croissance

Obésité et cancer du sein après la ménopause

- On estime qu'il existe un sur risque de 18% par 5kg/m² d'élévation de l'IMC (EHBCCG, JNCI 2003)
- Une méta analyse a retrouvé des données similaires: 16% de sur risque par 5kg/m² d'élévation de l'IMC (Bergström A, Int J Cancer 2001)
- Il existe cependant semble-t-il un plateau, les très fortes obésités ne majorant plus le risque, comme si la protection acquise avant la ménopause compensait le sur risque ultérieur

Obésité et cancer du sein après la ménopause

Auteurs	Âge	Cas/témoins	IMC	RR
London	30-55	420/115 534	< 21	1,0
			> 29	1,0 (0,8-1,5)
Tretli		7000/570 000	+1g/cm	1,1 (0,7-1,9)
Folsom	55-69	229/1839	< 24,4	1,0
			> 28,3	1,1 (0,8-1,5)
Morimoto	50-79	1030/85917	< 22,6	1,0
			> 31,1	2,52 (1,6-3,9)

Obésité et cancer du sein après la ménopause

Auteurs	Âge	Cas/témoins	IMC	RR
Sellers	55-69	493/37 105	< 22,9	1,0
			27,5-30,7	1,3 (1,0-1,8)
			> 30,7	1,5 (1,1-2,1)
Tornberg	> 55	1466/47003	< 22	1
			≥ 28	1,13 (1,01-1,1)
Huang	30-55	2517/ 95256	< 20	1
			28,1-31	1,24 (0,97-1,59)
			> 31	1,13 (0,87-1,46)

Obésité et cancer du sein après la ménopause

Auteurs	Âge	Cas-témoins	IMC	RR
Li	50-64	479/435	$\leq 21,5$ $\geq 27,6$	1,0 1,5 (1,1-2,3)
Lahmann EPIC	40-86	1405/ 103 344	< 25 > 30	1 1,31 (1,08-1,59)
Van den Brandt	≥ 50	4385/ 337 819	< 21 ≥ 28	1 1,26 (1,09-1,46)

Prise de poids au cours de la vie et cancer du sein

- Étude cas témoins (3345/3454) en Suède chez des femmes de 50-74 ans
- Les femmes les plus minces à l'âge de 7 ans ont eu un risque de cancer du sein x 3 par rapport aux plus fortes au même âge ($p = 0,0009$).
- Un surpoids à l'âge de 18 ans a eu un effet protecteur, par contre les femmes qui ont pris 30 kg et plus depuis l'âge de 18 ans ont eu un OR = 2,02 (1,20-3,48) par rapport à celles qui ont gardé un poids stable de développer un cancer du sein

Obésité, ménopause et hormones sexuelles

- Étude cas témoins (624/1669) mais sérums prélevés en prospectif
- Le risque de cancer du sein s'élève avec l'élévation de l'IMC ($p = 0,002$)
- Cette élévation est réduite après ajustement sur les taux d'estrogènes et en particulier d'estradiol libre
- Le RR passe de 1,19 (1,05-1,34) par tranche de 5kg/m² d'élévation de l'IMC à 1,02 (0,89-1,17)
- Le sur risque de cancer du sein serait chez les obèses surtout lié à l'excès d'estradiol libre

Répartition des graisses et risque de cancer du sein

- Méta analyse sur le « waist to hip ratio »
- Globalement RR = 1,62 (1,28-2,04)
- RR = 1,8 (1,29-2,50) pour les études cas témoins
- RR = 1,27 (1,07-1,51) pour les études prospectives
- RR = 1,50 (1,10-2,04) après la ménopause
- RR = 1,79 (1,22-2,69) avant la ménopause
- La répartition des graisses pourrait donc être plus importante que la surcharge pondérale en soi

Explications?

- Certains cancers du sein pourraient être liés à la durée de l'imprégnation hormonale
- L'action conjointe des œstrogènes et de la progestérone entraîne une accélération de la prolifération cellulaire, cette prolifération peut faciliter la survenue d'anomalie génétique durant la réplication de l'ADN et en l'absence de correction (P53, BRCA?) pourrait entraîner la survenue d'un phénotype cancéreux?
- Effet protecteur des cycles anovulatoires lors de l'adolescence?
- Risque majoré après la ménopause par la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes?

Explications?

- L'obésité est associée à des taux bas de SHBG ce qui accroîtrait la biodisponibilité des estrogènes
- La résistance à l'insuline est accrue chez les femmes obèses de même que l'hyper-insulinémie. L'insuline peut in vitro stimuler la croissance de l'épithélium mammaire par le biais de l'IGF 1 qui peut avoir une action de synergie avec les estrogènes dans la carcinogenèse
- Le rapport circonférence abdominale sur tour de hanche est un marqueur de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinémie

Explications?

- L'obésité est associée à des règles précoces, à une infertilité et à une ménopause tardive ce qui augmente le nombre de cycles ovulatoires et accroît la durée globale d'exposition aux hormones sexuelles de l'épithélium mammaire
- Cependant les études ajustées sur ces facteurs tendent à retrouver l'obésité comme étant un facteur de risque en soi
- L'obésité est associée à des milieux socio-économiques défavorisés (noirs américains) à une alimentation et à un environnement spécifiques ainsi qu'à un moindre accès aux soins

Obésité et diagnostic du cancer du sein

- Chez les femmes obèses le diagnostic est plus tardif avec un stade plus avancé
- Étude de Baltimore (Cui Y Int J Cancer 2002):
 - Si BMI $\geq 27,3$: OR = 1,57 (1,15-2,14)
 - Si BMI $\geq 27,3$ et âge < 50 ans OR = 2,34 (1,34-4,08)
- Étude d'Atlanta (Hall H Int J Cancer 2002)
 - Corrélation entre les stades élevés et l'IMC: OR = 1.46 (1.10-1.93)
 - Un bonnet profond (D vs. A) : OR: = 1.61(1.04-2.48).

Obésité et facteurs pronostiques

- **La taille tumorale est plus volumineuse** (Berclaz G, Ann Oncol 2004, Senie RT, Ann Intern Med 1992, Daling JR, Cancer 2001, Bastarrachea J, Ann Intern Med 1994, Litton J JCO 2008)
- **Pour certains envahissement ganglionnaire plus précoce et plus fréquent** (Schapira DV, Cancer 1991, Daniell HW, BCRT 1993, Litton J, JCO 2008)
- **Discordance quant aux récepteurs hormonaux**
- **Un grade plus élevé a été retrouvé dans l'étude WHI**
- **Ki 67 plus élevé** (Daling JR, Cancer 2001)

Obésité et caractéristiques des tumeurs

Critères	Maigreur	Surpoids	Obèse I	Obèse II/III
KS OR	1,03	1,12	1,20	1,30*
T	0,71	1,16	1,31	1,42*
Stade	0,78	1,10	1,56	1,82*
RE	1,10	1,17	1,25	1,34*
RP	0,86	0,96	0,98	0,95

*: p<0,001, Kerlikowske K, JNCI 2008; 100: 1724-1733

Obésité et traitements

- Chirurgie: Si $IMC > 30$ risque infectieux majoré (Bertin ML 1998, Vinton AL 1991), curage axillaire plus difficile et plus à risque de complications (Banerjee D 2001, Werner RS 1991) davantage d'échec en cas de ganglion sentinelle (Ahrendt GM 2002)
- Radiothérapie: difficultés techniques et davantage de complications (épithélite)
- Chimiothérapie:
 - Sous dosage fréquent.
 - Modification de la clairance des agents cytotoxiques (cyclophosphamide, doxorubicine)
 - Moins d'aménorrhée chimio-induite

Obésité et tamoxifène

- Étude de cohorte portant sur 3385 femmes atteintes N-RE+ et recrutées dans les protocoles du NSABP
- 166 mois de médiane de suivi
- En fonction de l'IMC ($< 25 / > 30\text{kg/m}^2$): Pas de différence de taux de rechute : HR = 0,98 (0,80-1,18) ni en mortalité par cancer du sein: HR = 1,2 (0,97-1,49)
- Par contre excès de survenue de cancer du sein controlatéraux HR = 1,58 (1,10-2,25) et de seconds cancers: HR = 1,62 (1,16-2,24)

Prise de poids et chimiothérapie

- La prise de poids est identique chez les femmes ménopausées ou non ménopausées par la chimiothérapie
- Ce sont surtout les femmes qui avaient déjà tendance à prendre du poids avant le traitement qui en prennent
- La chimiothérapie désorganise les repas et pousse au grignotage
- Se faire plaisir en mangeant est un mécanisme de compensation aux agressions de la maladie et des traitements
- La dépression réactionnelle peut faciliter une prise de poids

Prise de poids et traitements

- 3088 patientes âgées de 27 à 74 ans, en Californie, poids mesuré initialement et tous les ans pendant 6 ans
- Prise de poids:
 - Chimiothérapie: OR = 1,65 (1,12-2,43)
 - Tamoxifène: OR = 1,03 (0,71-1,61)
 - Les différentes chimiothérapies: AC: OR = 1,5 (p = 0,01), FAC: OR = 1,83 (p= 0,003), CMF: OR = 1,76 (p = 0,004) sont toutes associées à cette prise de poids
 - Moins de 10% des femmes récupèrent leur poids initial

Obésité et mortalité par cancer du sein

- Étude ACSCPS II: Étude prospective sur la mortalité ayant inclus 424 168 femmes ménopausées, 2852 décès par cancers du sein apparus à 14 ans de suivi
- Le taux de mortalité par cancer du sein a augmenté parallèlement à l'élévation de l'IMC: RR= 3,08 (2,09-4,51) entre les extrêmes
- La mortalité par cancer du sein a également été plus importante chez les femmes de grande taille: RR= 1.64 (1.23-2.18)

Obésité et cancer du sein: survie sans rechute

- 735 patientes N+ traitées en adjuvant par du FAC
- 10,7 ans de suivi
- Obésité définie comme: + de 20% au dessus du poids idéal
- SSR: 40% (33-47) chez les patientes obèses versus 54% (50-58) chez les non obèses
- RR = 1,33 (1,05-1,68) après ajustement sur d'autres facteurs pronostiques

Obésité et cancer du sein: SSR et SG

- 6792 patientes incluses dans les essais thérapeutiques de l'IBCSG entre 1978 et 1993
- Comparaison entre trois groupes avec IMC:
 - « normal »: $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$
 - « intermédiaire »: 25-29,9 kg/m^2
 - « obèse »: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- L'IMC influence la survie globale, après ajustement sur d'autres facteurs pronostiques ($p=0,03$) surtout pour les patientes traitées par chimiothérapie

SSR et obésité

	N	SSR à 10 ans	HR	IC	p
Obèse	1024	42 ± 2%	1.17	1.07-1.28	<0.01
Intermédiaire	2038	44 ± 1%	1.08	1.00-1.16	0.04
Normal	3308	45 ± 1%			

SG et obésité

	N	SG à 10 ans	HR	IC	p
Obèse	1024	55 ± 2%	1.25	1.13-1.38	<0.01
Intermédiaire	2038	57 ± 1%	1.13	1.04-1.22	0.04
Normal	3308	61 ± 1%			

Obésité et mortalité par cancer du sein

- 1376 patientes diagnostiquées entre 1988 et 1995
- Moyenne de suivi de 6,8 ans
- 246 décès par cancer du sein
- En comparant les patientes de moins de 60 kg à celles de plus de 79 kg, HR de décès par cancer du sein = 2,54 (1,08-6)

Prise de poids après le diagnostic de cancer du sein

- 5204 femmes atteintes parmi les 121 700 infirmières de la NHS
- La surcharge pondérale au moment du diagnostic est associée à une moins bonne survie surtout chez les non fumeuses et chez les femmes non ménopausées
- Le risque de rechute et de décès est corrélé avec une prise de poids après le diagnostic surtout chez les patientes non fumeuses et à poids initial normal
- Pour 0,5 à 2 kg/m² RR= 1,35 (0,93-1,95)
- Pour > 2 kg/m² RR = 1,64 (1,07-2,51)

Obésité et rechute du cancer du sein

- Cette corrélation n'est cependant pas retrouvée par tous:
 - Katoh A (BJC 1994): aucune différence à 5 ans en SSR (40% vs 39%)
 - Obermair A (Anticancer Res 1995): pas de différence en SSR à 61 mois
 - Marret H (BCRT 2001): le surpoids protège de la rechute locale
 - Carmichael AR (Breast 2004): pas de différence en SSR (HR = 0,81) et en SG (HR = 0,80) à 6ans

Répartition des graisses et risque de mortalité par cancer du sein

- 603 patientes atteintes de cancer du sein suivies sur une période de dix ans
- Après ajustements sur différents paramètres pronostiques et sur les traitements, le « WHR » a été directement lié à la mortalité par cancer du sein chez les femmes ménopausées
- RR = 3,3 (1,1-10,4)
- RR = 1,2 (0,4-3,4) avant la ménopause

Taux de leptine plasmatique et risque de cancer du sein

- 297 patientes comparées à 593 témoins
- Des taux plasmatiques élevés de leptine sont associés à un risque accru de cancer du sein
- OR = 1,63 (1,07-2,49) $p = 0,009$
- Un périmètre abdominal important est un facteur de risque tant en pré qu'en post-ménopause
- La valeur des taux de leptine élevés est indépendante de l'obésité

Conclusion

- L'obésité est un facteur de risque modéré de survenue d'un cancer du sein après la ménopause
- L'obésité gêne la prise en charge des patientes atteintes tant au niveau de la chirurgie, de la radiothérapie qu'au niveau de la chimiothérapie
- Le pronostic du cancer du sein semble plus mauvais dans un contexte d'obésité mais il est difficile de faire la part des choses avec d'autres cofacteurs
- Il ne faut cependant pas extrapoler les données Nord Américaines à la France

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**



SALVADOR DALI

sting caused by the flight of a bee...