



HAL
open science

Risques alimentaires: le surpoids est-il cancérigène ?

C. Bobin-Dubigeon, J.M. Bard

► **To cite this version:**

C. Bobin-Dubigeon, J.M. Bard. Risques alimentaires: le surpoids est-il cancérigène ?. 30^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), La Baule, 2008. Prévention du cancer du sein (mythe ou réalité?), Nov 2008, La Baule, France. pp.116-123. hal-03575384

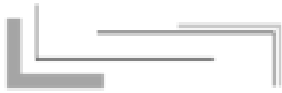
HAL Id: hal-03575384

<https://hal.science/hal-03575384v1>

Submitted on 15 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Est-il possible d'identifier et de combattre les risques sociétaux ?

Risques alimentaires : le surpoids est-il cancérigène ?

Food intake: is overweight linked to cancer?

Mots-clés : Obésité – Nutrition – Syndrome métabolique.

Keywords: Obesity – Nutrition – Metabolic syndrome.

J.-M. Bard*, C. Bobin-Dubigeon*

L'obésité est devenue un problème majeur dans les sociétés occidentales. Ainsi, l'étude NHANES II [1] montre une augmentation de la prévalence de l'obésité aux États-Unis de 14,5 % entre 1971 et 1974 à 30,9 % entre 1999 et 2000 chez l'adulte de 20 à 74 ans. En France, l'étude ObEpi [2] réalisée en 1997, en 2000, en 2003 et en 2006 montre clairement une augmentation de l'obésité adulte de 8,6 % en 1997 à 13,1 % en 2006. La relation entre obésité et risque de cancer reste discutée, même si certaines études démontrent une liaison significative. Les raisons de ces discussions résident dans la présence de nombreux facteurs de confusion dans les études épidémiologiques et dans le fait que toutes les obésités ne sont pas équivalentes. L'objectif de ce document est de faire la synthèse des éléments plaidant en faveur d'une relation entre surpoids ou excès de nutriments lipidiques et glucidiques et cancer.

Les preuves épidémiologiques

L'étude des médecins américains [3] révèle une courbe en J entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la mortalité toutes causes. La relation entre IMC et mortalité par cancer ne semble pas non plus linéaire a priori et tend à se linéariser lorsqu'on exclut

* CLCC Nantes-Atlantique (Saint-Herblain) et faculté de pharmacie de l'Université de Nantes.

les fumeurs et les événements survenant dans les deux premières années de suivi, après ajustement sur l'âge, consommation d'alcool et activité physique.

Si on s'intéresse au risque d'apparition du cancer, les résultats sont également variables selon le type d'étude et selon l'organe atteint. Une méta-analyse récente [4], réalisée exclusivement sur les études prospectives, a montré qu'une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² était associée chez l'homme à une augmentation significative du risque d'adénocarcinome de l'œsophage (RR : 1,52), de la thyroïde (RR : 1,33), du côlon (RR : 1,24) et du rein (RR : 1,24). Chez la femme, le risque de cancer était augmenté pour l'endomètre (RR : 1,59), pour la vésicule biliaire (1,59), pour l'adénocarcinome de l'œsophage (RR : 1,51) et pour le rein (RR : 1,34). Le risque de cancer du sein est également augmenté, mais uniquement chez les femmes ménopausées (RR : 1,12). Cette étude met également l'accent sur une certaine hétérogénéité entre populations. Ainsi, il semblerait que le cancer du sein augmente avec l'IMC chez les femmes asiatiques en préménopause, tandis qu'une relation inverse serait observée dans les études réalisées sur les continents américain et européen. De même, la relation entre IMC et cancer du sein chez la femme ménopausée serait plus forte chez les Asiatiques comparées aux Américaines, aux Européennes et aux Australiennes.

L'indice de masse corporelle n'est pas le marqueur de choix

Il apparaît que l'augmentation de la masse corporelle n'est pas le meilleur reflet des désordres métaboliques pouvant favoriser l'apparition de certains cancers. La répartition des graisses joue vraisemblablement un rôle de premier plan et il semble que la graisse viscérale soit la plus toxique. Le syndrome métabolique associé à l'obésité viscérale a fait l'objet de plusieurs définitions. Elles associent toutes, à des degrés divers, un tour de taille élevé, une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycéridémie et une diminution du HDL cholestérol, une hyperglycémie et une hypertension, reflets d'une résistance à l'insuline. L'importance de chacun de ces facteurs est aujourd'hui débattue, mais leur agrégation, définie comme le syndrome métabolique, est aujourd'hui reconnue comme un élément clé du risque cardio-vasculaire [5]. Parallèlement, les éléments du syndrome ont été associés, à des degrés divers, au développement des cancers [6].

L'hyperglycémie à jeun a été associée à une augmentation du risque de certains cancers, notamment du côlon, de l'endomètre, du pancréas, du foie et du rein [6]. On peut néanmoins se demander si c'est la glycémie elle-même qui est associée au risque de cancer ou si c'est le diabète ou l'insuline qui jouent le rôle majeur. Dans une étude, la glycémie garde une relation avec le cancer du côlon chez la femme, malgré l'ajustement sur le diabète [6]. Il subsiste néanmoins un lien évident entre la présence du diabète et le risque de cancer du foie, de l'endomètre, du pancréas et du sein [6]. Par ailleurs, chez les sujets non diabétiques, une augmentation de

l'insulinémie à jeun est associée au risque de cancer du côlon, du sein, de l'endomètre et de la prostate [6].

La diminution du cholestérol HDL est clairement associée à une augmentation du risque du cancer du sein chez la femme ménopausée, et ce d'autant que cette anomalie biologique est associée au surpoids [6]. L'hypertriglycéridémie semble également être un bon indicateur pronostique du cancer de la prostate : la progression en stade 3 est en effet accompagnée d'une hypertriglycéridémie [6]. La relation avec les autres cancers, notamment du côlon et du sein, est davantage discutée, probablement à cause de la relation inverse entre HDL et triglycérides [6].

Le lien entre hypertension et risque de cancer semble beaucoup plus ténu. La plupart des études ayant ajusté sur l'IMC ont en effet été incapables de démontrer une relation indépendante entre tension artérielle et risque de cancer [6]. Néanmoins, une méta-analyse récente démontre une augmentation de la mortalité par cancer en présence d'une hypertension, notamment systolique, la mortalité par cancer du rein étant particulièrement corrélée à la tension artérielle [6].

Concernant l'association des éléments du syndrome métabolique, deux études montrent une augmentation du risque de mortalité par cancer colorectal lorsque plusieurs éléments sont associés. Le risque relatif de mortalité était de 1,67 chez les hommes et de 1,29 chez les femmes présentant au moins trois des éléments du syndrome dans une des études, et de 2,96 chez les hommes et 2,71 chez les femmes présentant quatre éléments du syndrome dans la seconde [6]. Dans les deux cas, l'augmentation du risque était significative chez les hommes uniquement.

Les mécanismes potentiellement impliqués

La caractéristique principale de cet état pathologique est l'hyperinsulinémie, conséquence de l'incapacité des tissus à absorber et à métaboliser le glucose. On a pu montrer que la concentration circulante d'insuline était corrélée au risque de cancer du sein [7]. L'hyperinsulinémie peut également favoriser la formation des tumeurs par l'intermédiaire de l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*), un facteur reconnu comme étant impliqué dans la croissance des tumeurs [8-10]. La concentration circulante d'IGF-1 a été corrélée au cancer du sein chez la femme en préménopause, mais pas chez la femme ménopausée [11]. Par ailleurs, l'œstrogène et l'IGF-1 semblent exercer un effet mitotique synergique [12] et l'insuline augmente la prolifération des cellules tumorales du sein uniquement lorsqu'elles sont positives pour le récepteur œstrogène [13]. En outre, l'augmentation de l'insuline conduit à une diminution de la concentration de SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), protéine de transport des hormones stéroïdes, ce qui peut influencer le développement des cancers hormono-dépendants. Il a ainsi pu être montré que le risque de cancer du sein était inversement corrélé à la concentration de SHBG chez la femme ménopausée [14]. On peut également évoquer un rôle inhibiteur direct de la SHBG sur la prolifération cellulaire [15], qui serait évidemment limitée en cas d'hyperinsulinémie.

L'adipocyte lui-même peut jouer un rôle dans l'initiation et le développement des tumeurs. In vitro, les adipocytes de rat stimulent la prolifération des cellules de cancer mammaire, en coculture dans une matrice de collagène [16]. In vivo, les souris auxquelles on injecte des cellules cancéreuses SP1 simultanément à du tissu adipeux développent des tumeurs mammaires et des métastases, alors qu'aucune tumeur n'est initiée par l'injection isolée des mêmes cellules [17]. L'une des protéines pouvant interférer avec la cancérogénèse est la leptine. Cette adipokine représente un facteur de croissance pour les cellules de cancer mammaire [18-21] et celles-ci expriment un récepteur à la leptine dans la plupart des cas [22]. L'effet de la leptine sur le cancer du sein semble s'expliquer principalement par une activation de la voie des récepteurs aux œstrogènes et par une surexpression de l'aromatase [23-25]. Par ailleurs, les œstrogènes stimulent la sécrétion de la leptine [26]. L'adiponectine (ApN) est une protéine adipocytaire reliée au complément, capable d'améliorer la sensibilité à l'insuline [27-28]. Elle joue également un rôle régulateur de la prolifération cellulaire, puisqu'elle est capable d'inhiber la prolifération de plusieurs types cellulaires et d'inhiber l'angiogenèse [29-31]. De faibles concentrations d'ApN, situation observée au cours de la résistance à l'insuline, sont associées au mauvais pronostic pour le cancer mammaire [32-33]. L'adipocyte sécrète également des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α et l'IL6, qui pourraient interférer avec les processus de cancérogénèse ou l'évolution de cancers préexistants. Ainsi le TNF α est-il capable de stimuler l'expression de l'aromatase du tissu adipeux [34]. Par ailleurs, de fortes concentrations d'IL6 ont été associées à un mauvais pronostic lors de cancers du sein métastasés [35]. Parallèlement, des études cellulaires suggèrent que l'inflammation conduit à des dommages de l'ADN et favorise la formation du cancer [36, 37].

L'excès de substrats glucidiques et lipidiques peut conduire à une surproduction des espèces oxygénées réactives (ROS) par la mitochondrie. Cette situation peut en elle-même induire une inflammation dans la mesure où ces ROS peuvent activer les gènes des médiateurs de l'inflammation. D'autre part, le tissu adipeux est le siège d'une production de ROS, s'accompagnant chez les sujets concernés d'une augmentation des oxydases à NADPH et d'une diminution des enzymes à capacité antioxydante [38]. Le stress oxydant en lui-même peut par ailleurs stimuler la production des cytokines inflammatoires par les adipocytes, tandis que la sécrétion d'adiponectine diminue [38]. On constate donc une très grande interaction entre l'adipocyte, le stress oxydant et les facteurs intervenant dans les mécanismes de la cancérogénèse.

Gérer le poids peut modifier le risque de récive

Une augmentation de l'IMC est généralement associée à des erreurs nutritionnelles. Bien que notre objectif ne soit pas l'analyse exhaustive des études montrant un lien entre alimentation et cancer, nous mettrons l'accent sur les principaux éléments sur lesquels il est possible d'agir. Une consommation régulière d'alcool a été associée à une augmentation modeste de l'incidence du cancer du sein, de l'ordre de

9 % pour chaque 10 g d'alcool consommés quotidiennement [39]. Il se pourrait que ce risque soit modulé par la consommation de folates [40]. La consommation globale de lipides alimentaires n'est pas clairement associée au risque de cancer du sein, mais la liaison apparaît plus nettement lorsqu'on considère les lipides saturés, avec un risque relatif de 1,09 pour chaque augmentation de 5 % de lipides consommés [40] en remplacement d'une quantité équivalente de glucides. Les études évaluant la relation avec la concentration des différents acides gras considérés comme biomarqueurs ont montré une relation positive avec les acides gras mono-insaturés, notamment chez la femme ménopausée (RR = 2,20 pour le quartile le plus élevé par rapport au premier quartile) et une relation négative avec les acides gras n-3 (RR = 0,58) et n-6 (RR = 0,67) [40]. Récemment, l'étude E3N-EPIC [41] a montré une relation positive avec les acides gras trans-mono-insaturés d'origine industrielle.

Concernant la relation avec la part glucidique de l'alimentation, les résultats sont relativement peu convaincants quant à l'association avec le risque de cancer du sein. Cependant, l'étude ORDET [42] montre une diminution du risque pour les fortes consommatrices de glucides (RR = 0,42 pour le tertile supérieur par rapport au tertile inférieur). D'autre part, la prise en compte de l'index glycémique des aliments montre que la consommation des aliments à index glycémique élevé conduit à une augmentation du risque, avec un RR de 1,15 dans l'étude des infirmières américaines et de 1,87 dans une étude canadienne lorsqu'on compare le quintile supérieur au quintile inférieur [40].

Concernant les interventions nutritionnelles dans l'objectif de réduire la fréquence des récurrences, deux études [43, 44] ont donné des résultats contradictoires. Dans l'étude WINS [43], une intervention visant à réduire la part lipidique dans l'alimentation a permis de réduire les récurrences de cancer du sein après 5 années de suivi. Parallèlement à la réduction de poids, les femmes du groupe "Intervention nutritionnelle" ont présenté une récurrence dans 9,8 % des cas, alors que 12,4 % des femmes du groupe "Référence" récidivaient. Dans l'étude WHEL [44], une augmentation de la consommation de fruits et légumes et de fibres associée à une diminution des lipides alimentaires n'a pas permis de réduire le nombre de récurrences ni la mortalité après une moyenne de 7,3 années de suivi. Enfin, une étude italienne [45] s'intéressant spécifiquement au syndrome métabolique est relativement prometteuse : sur 110 patientes postménopausées, le syndrome métabolique a été associé à une augmentation du risque de récurrence dans les 5 années (HR = 2,4 [1,1-5,3]) et une intervention nutritionnelle a permis de réduire la fréquence de ce syndrome.

Conclusion

De nombreuses observations plaident en faveur d'une augmentation du risque de certains cancers avec le surpoids ou l'obésité. Reste à déterminer le rôle respectif des désordres métaboliques associés et des substrats lipidiques et glucidiques dans cette augmentation. La résistance à l'insuline associée à l'accumulation de graisse viscérale

tient vraisemblablement une place de choix dans les mécanismes de prolifération des tumeurs. Nous manquons clairement d'éléments de diagnostic fiables permettant d'évaluer son importance en pratique clinique courante. Néanmoins, il apparaît d'ores et déjà utile de rechercher les signes associés au syndrome métabolique et d'encourager les patients à adopter de nouvelles habitudes de vie susceptibles de limiter son développement, une fois la première ligne thérapeutique effectuée.

Références bibliographiques

- [1] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults (1999-2000). *JAMA* 2002;288:1723-7.
- [2] Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the ObEpi surveys (1997-2006). *Obesity* 2008.
- [3] Ajani UA, Lotufo PA, Gaziano JM et al. Body mass index and mortality among US male physicians. *Ann Epidemiol* 2004;14:731-9.
- [4] Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
- [5] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. Executive summary. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- [6] Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: a high-risk state for cancer? *Am J Pathol* 2006;169:1505-22.
- [7] Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S et al. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:111-20.
- [8] Shimizu C, Hasegawa T, Tani Y et al. Expression of insulin-like growth factor 1 receptor in primary breast cancer: immunohistochemical analysis. *Human Pathol* 2004;35:1537-42.
- [9] Le Roith D. The insulin-like growth factor system. *Exp Diab* 2003;4:205-12.
- [10] Sachdev D, Hartell JS, Lee AV et al. A dominant negative type I insulin-like growth factor receptor inhibits metastasis of human cancer cells. *J Biol Chem* 2004;279:5017-24.
- [11] Muti P, Quattrin T, Grant BJ et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11:1361-8.
- [12] Yee D, Lee AV. Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer. *J Mammary Gland Biology Neoplasia* 2000;5:107-15.
- [13] Godden J, Leake R, Kerr DJ. The response of breast cancer cells to steroid and peptide growth factors. *Anticancer Res* 1992;12:1683-8.
- [14] Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL et al. Postmenopausal levels of estrogen, androgen and SHBG, and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br J Cancer* 2004;90:153-9.
- [15] Fortunati N, Fissore F, Fazzari A et al. Estradiol induction of cAMP in breast cancer cells is mediated by foetal calf serum (FCS) and sex hormone-binding globulin (SHBG). *J Ster Biochem Mol Biol* 1999;70:73-80.
- [16] Manabe Y, Toda S, Miyazaki K, Sugihara H. Mature adipocytes but not preadipocytes promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions. *J Pathol* 2003;201:221-8.
- [17] Elliott BE, Tam SP, Dexter D, Chen ZQ. Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone. *Int J Cancer* 1992;51:416-24.
- [18] Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin: a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Nat Cancer Inst* 2002;94:1704-11.

- [19] Laud K, Gourdou I, Pessemesse L et al. Identification of leptin receptors in human breast cancer: functional activity in the T47-D breast cancer cell line. *Mol Cell Endocrin* 2002;188:219-26.
- [20] Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V et al. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Comm* 2002;293:622-8.
- [21] Okumura M, Yamamoto M, Sakuma H et al. Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC- α and PPAR expression. *Biochim Biophys Acta* 2002;1592:107-16.
- [22] Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4325-31.
- [23] Catalano S, Marsico S, Giordano C et al. Leptin enhances via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *J Biol Chem* 2003;278:28668-76.
- [24] Catalano S, Mauro L, Marsico S et al. Leptin induces via ERK1/ERK2 signal, activation of estrogen receptor α in MCF-7 cells. *J Biol Chem* 2004;279:19908-15.
- [25] Garofalo C, Sisci D, Surmacz E. Leptin interferes with the effects of the antiestrogen ICI 182,780 in MCF-7 breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004;10:6466-75.
- [26] Machinal F, Dieudonne MN, Leneuve MC et al. In vivo and in vitro OB gene expression and leptin secretion in rat adipocytes: evidence for a regional specific regulation by sex steroid hormones. *Endocrinology* 1999;140:1567-74.
- [27] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002;8:1288-95.
- [28] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
- [29] Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-binding protein and regulates growth factor-induced common post-receptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-8.
- [30] Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and anti-tumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *PNAS* 2004;101:2476-81.
- [31] Yokota T, Oritani K, Takahashi I et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
- [32] Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrin Metab* 2004;89:1102-7.
- [33] Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2003;9:5699-704.
- [34] Purohit A, Reed MJ. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids* 2002;67:979-83.
- [35] Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. *British J Cancer* 2003;88:1721-6.
- [36] Jackson JR, Seed MP, Kircher CH et al. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *FASEB J* 1997;11:457-65.
- [37] Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000;60:184-90.
- [38] Furukawa S, Fujita T, Shimabukoro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61.
- [39] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-40.
- [40] Michels KB, Mohlajee AP, Roset-Bahmanyar E et al. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007;109(suppl 12):2712-49.

- [41] Chajès V, Thiébaud AC, Rotival M et al. Association between serum transmonounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1312-20.
- [42] Sieri S, Krogh V, Mutti P et al. Fat and protein intake and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2002;42:10-7.
- [43] Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1767-76.
- [44] Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruits and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007;298:289-98.
- [45] Pasanisi P, Berrino F, De Petris M et al. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 2006;119:236-8.