

M. Krempf

Service d'endocrinologie,
maladies métaboliques
et nutrition,
CHRU de Nantes.

Cancer et obésité

Cancer and obesity

Résumé

L'obésité et la prise de poids pourraient être responsables d'environ 10 à 20 % des cancers. Chez l'homme, ce sont surtout les cancers de l'œsophage, du côlon, du rein, de la thyroïde, de la vésicule biliaire et de la prostate qui sont évoqués, alors que chez la femme, les cancers de l'endomètre et du sein après la ménopause sont très fréquents. Cette estimation est probablement surévaluée du fait de la difficulté à établir un lien direct entre obésité et cancer. Différents mécanismes physiopathologiques sont évoqués, incluant l'excès d'insuline, l'excès d'hormones produites par le tissu adipeux, et notamment les œstrogènes, ou les adipokines, comme l'excès de leptine ou l'insuffisance d'adiponectine. La perte de poids permettrait de réduire l'incidence de certains de ces cancers et améliorerait la survie. L'obésité représenterait également un facteur de résistance au traitement, probablement par un sous-dosage de la chimiothérapie et une moindre efficacité des irradiations. Ces informations renforcent l'intérêt de stratégies de prévention de gain pondéral dans la population générale.

Mots-clés : Adipokines – cancer – insuline – obésité – œstrogènes.

Summary

Body mass index and weight gain are associated with increased risk of malignancies. Oesophageal, colon, renal, liver, gallbladder, prostate cancers are more frequent in men, and postmenopausal breast and endometrium in women. The mechanisms driving these associations are unclear and it is unlikely that there is a "one system first all" explanation. Three main candidates are proposed: insulin and insulin-like growth factor (IGF)-1, sex steroids, and adipokins. Weight loss can reduce the risk of new cancers but weight gain could decrease the outcome of treated cancers related to pitfalls in the dosing of chemotherapy and efficacy of radiations therapy. Prevention of weight gain is a critical issue to prevent cancer development.

Key-words: Adipokins – cancer – insulin – obesity – sex steroids.

Introduction

L'obésité est un facteur favorisant du développement des cancers. Cette relation est connue de longue date ; elle risque de prendre un certain relief avec l'extraordinaire progression de l'excès pondéral à travers le monde. Cette revue analysera successivement les relations connues et actuelles entre obésité et cancer, avec les mécanismes physiopathologiques probablement impliqués, puis les effets observés de la réduction pondérale.

Les liens entre les cancers et l'obésité

Les données des 25 dernières années attribuent à l'obésité environ 14 % des

décès liés au cancer pour l'homme et 20 % pour la femme [1]. Plus précisément, les données de l'Agence internationale de recherche sur le cancer lui attribuent, pour les deux sexes, 11 % des cancers du côlon, 25 % des cancers du rein, 37 % des cancers de l'œsophage. Pour les femmes, 35 % des cancers de l'endomètre et 9 % des cancers du sein après la ménopause [2]. En complément, les données recueillies aux États-Unis soulignent l'implication de l'obésité pour les cancers du foie, du pancréas, et les lymphomes non Hodgkiniens et le myélome [1].

Des données plus récentes, provenant des États-Unis, confirment ces données déjà anciennes, en ajoutant un lien probable avec les cancers de la vésicule biliaire, et en soulignant le rôle de l'obésité

Correspondance :**Michel Krempf**

Service d'endocrinologie,
maladies métaboliques et nutrition
Hôpital Guillaume et René-Laënnec –
Saint-Herblain
Boulevard Jacques-Monod
CHRU de Nantes
44093 Nantes cedex 1
michel.krempf@univ-nantes.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Cancer et maladies métaboliques

sité abdominale (graisse viscérale) pour les cancers du pancréas, de l'endomètre et du sein après la ménopause [3]. Plus récemment encore, l'obésité a été mise en cause dans l'agressivité des cancers de la prostate chez l'homme [4]. Globalement, environ 20 % des cancers sont habituellement attribués à l'obésité, toutefois les dernières évaluations montrent que l'obésité participe pour 3,2 % chez l'homme et 8,6 % chez la femme à

l'incidence des cancers. Cela représente, en Europe (30 pays), plus de 124 000 cancers/an qui pourraient être prévenus par la prévention et le contrôle de l'excès de poids [3].

Il s'agit cependant d'un lien, et la relation de causalité reste encore à préciser (*encadré 1*).

Pour les cancers du sein, les femmes obèses, après la ménopause, conservent des taux d'œstrogènes circulants relativement

élevés, par conversion de l'œstrone en œstradiol au niveau du tissu adipeux. Cet hyperœstrogénisme expliquerait l'excès de cancer du sein observé chez la femme obèse [5-7]. Le blocage des récepteurs par les œstrogènes permettrait de réduire la fréquence de ces cancers d'environ 50 % [8]. Un résultat identique peut être obtenu avec une réduction de poids de 10 kg, en relation avec une réduction des œstrogènes circulants.

Encadré 1

Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer la relation entre cancer et obésité [10].

L'insuline et l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1)

L'excès d'insuline, consécutif à l'insulinorésistance rencontrée chez les patients obèses, pourrait rendre compte d'une grande partie des cancers. L'hypothèse est que l'excès d'insuline réduit la production des protéines vectrices (*IGF binding proteins*, IGF-BP) 1 et 2 qui lient l'IGF-1 et inhibent son action. Lorsque leur concentration est réduite, il y a une augmentation d'IGF-1 libre bioactive. Elle se lie au niveau cellulaire sur un récepteur spécifique qui aura de multiples actions, permettant le développement tumoral (mitogène, anti-apoptotique, pro-angiogénique, régulateur de la taille des cellules, augmentation de la migration cellulaire et potentialisation des effets des facteurs de croissance).

L'insuline aurait également un rôle spécifique mitogène par sa liaison à son récepteur (mitogène, anti-apoptotique, amplification des effets des facteurs de croissance). L'activation du récepteur de l'insuline mettrait en place toute une cascade d'événements qui seraient mitogènes et anti-apoptotiques.

Les hormones sexuelles

Après la ménopause, l'augmentation du risque de cancer est liée à une forte conversion des précurseurs androgéniques en œstradiol, par l'action d'une aromatasé au niveau du tissu adipeux. Les œstrogènes à forte dose sont mitogènes et favorisent les cancers du sein. Ils ont un rôle pro-carcinogène par l'intermédiaire de la libération de radicaux libres capables de dégrader l'ADN. Le cancer de l'endomètre est également lié à cette forte augmentation d'œstradiol circulant, qui favorise la prolifération endométriale, mais qui stimule également la production locale d'IGF-1. L'exposition prolongée aux œstrogènes chez la femme obèse, avant et après la ménopause, renforce ce risque.

Les adipokines

Les adipocytes produisent de nombreux composés hormonaux, dénommés adipokines. Il en existe plus de 50 types différents, mais c'est surtout la leptine et l'adiponectine qui ont été étudiées dans le développement des cancers.

- **La leptine circulante** est élevée chez les patients obèses en relation directe avec la masse adipeuse, elle augmenterait le risque de cancer en étant mitogénique sur de nombreux types cellulaires, notamment les cellules hématopoïétiques, les progéniteurs, les cellules épithéliales et l'endothélium vasculaire. Elle est anti-apoptotique, pro-angiogénique et probablement pro-inflammatoire. Parmi les différentes formes de leptine, seule la forme la plus longue est capable d'activer des signaux de transduction qui peuvent activer la PI-3K (*phosphoinositide-3 kinase*), la MAPK (*mitogen activated protein kinase*) et les STATs (*signal transducer and activator transcripts*) impliqués dans la tumorigenèse.
- **L'adiponectine**, qui est également produite en grande quantité par les cellules adipeuses, aurait un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer, avec de nombreuses associations inverses observées entre le taux d'adiponectine circulante et la présence de cancer. L'adiponectine a des effets anti-prolifératifs, pro-apoptotiques et anti-angiogéniques. Son mécanisme d'action au niveau moléculaire n'est pas encore déterminé, mais pourrait impliquer l'inactivation des MAPK-1 et -3, des *extracellular signal-regulated kinases* (ERK-2 et ERK-1). L'adiponectine a également un rôle anti-inflammatoire et prévient les interactions de nombreux facteurs de croissance avec leurs récepteurs. Ces différentes actions seraient différentes selon la configuration moléculaire de l'adiponectine circulante, puisque l'adiponectine peut exister sous forme de trimère, d'hexamère ou de multimère. Ce dernier point nécessite encore d'être précisé.

D'autres hypothèses sont également évoquées et sont toutes des pistes de recherche actuelle. Elles impliquent l'hypoxie et la libération de radicaux libres, des susceptibilités génétiques communes entre les cancers et l'obésité, ou la migration possible de cellules souches à partir du tissu adipeux

Pour le cancer du côlon [9], l'excès d'insuline circulante dans le contexte d'insulinorésistance est très souvent impliqué. Une relation entre le cancer du côlon et le peptide-C a été observée [9] ; les mécanismes impliqués [10, 11] concernent un excès d'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1) libre circulant et la voie *phosphatidyl-inositol 3-kinase* (PI-3K)/Akt.

Pour le cancer de l'œsophage, et plus spécifiquement l'adénocarcinome œsophagien, le reflux gastro-œsophagien, extrêmement fréquent chez l'obèse, serait un facteur favorisant de ce cancer [12, 13].

Les *tableaux I et II* présentent les différents mécanismes impliqués, ainsi que le risque relatif des différents cancers, en relation avec une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m², résumés à partir des résultats d'une méta-analyse récente [3].

Pour résumer, il existe un lien indiscutable entre l'obésité et la fréquence accrue de nombreux cancers, lien pour lequel de nombreux mécanismes physiopathologiques peuvent être impliqués. Il n'existe donc pas un mécanisme unique permettant d'expliquer l'effet de la prise de poids sur la survenue des cancers, comme d'ailleurs il n'existe pas de mécanisme unique pour rendre compte de l'apparition des cancers, notamment en fonction de leur localisation [10].

Effets de la prise, ou de la perte, de poids sur l'émergence des cancers

Les données sont encore relativement limitées pour pouvoir obtenir des conclusions valides, notamment en ce qui concerne la perte de poids, qui est, de manière générale, difficile à maintenir sur le long terme.

Effets de la prise de poids

Chez l'homme, un gain de poids de plus de 21 kg sur 20 ans entraîne un risque relatif du cancer colorectal d'environ 60 %. Ce résultat est encore plus marqué lorsque seul le cancer du côlon est considéré. Cette observation est uniquement rapportée chez l'homme, et ces

Tableau I. Risque relatif (RR) de cancer par augmentation de l'indice de masse corporelle de 5 kg/m², et mécanismes en cause les plus probables chez les hommes [d'après réf. 3].

Type de cancer	RR	Mécanisme en cause
- Adénocarcinome œsophagien	1,52	Irritation chronique liée à un reflux œsophagien
- Thyroïde	1,33	Inconnu
- Côlon	1,24	Hyperinsulinisme
- Rénal	1,24	Hypertension artérielle ?
- Foie	1,24	Stéatose hépatique
- Mélanome malin	1,17	Inconnu
- Myélome multiple	1,11	Interleukine 6 (IL-6) – inflammation de bas grade due à l'obésité
- Rectum	1,09	Inconnu
- Vésiculaire biliaire	1,09	Calculs et irritation des voies biliaires
- Leucémie	1,08	Inconnu
- Pancréas	1,07	Hyperinsulinisme
- Lymphome non hodgkinien	1,06	IL-6 (inflammation de bas grade due à l'obésité)
- Prostate	1,03	Inconnu
- Poumon	0,76	Fumer entraîne une maigreur et favorise le cancer du poumon
- Épidermoïde œsophagien	0,71	Fumer entraîne une maigreur et favorise le cancer épidermoïde œsophagien

Tableau II. Risque relatif (RR) de cancer par augmentation de l'indice de masse corporelle de 5 kg/m², et mécanismes en cause les plus probables chez les femmes [d'après réf. 3].

Type de cancer	RR	Mécanisme en cause
- Endomètre	1,59	Œstrogènes endogènes
- Vésicule biliaire	1,59	Calculs et irritation des voies biliaires
- Adénocarcinome œsophagien	1,51	Irritation chronique liée à un reflux gastro-œsophagien
- Rénal	1,34	Hypertension artérielle ?
- Leucémie	1,17	Inconnu
- Thyroïde	1,14	Inconnu
- Sein (après la ménopause)	1,12	Œstrogènes endogènes
- Pancréas	1,12	Hyperinsulinisme
- Myélome multiple	1,11	Voies inflammatoires – interleukine 6 (IL-6)
- Côlon	1,09	Hyperinsulinisme
- Lymphome non hodgkinien	1,07	IL-6 (inflammation de bas grade due à l'obésité)
- Foie	1,07	Stéatose hépatique
- Sein (avant la ménopause)	0,92	Cycles menstruels irréguliers, hormones
- Poumon	0,8	Fumer entraîne une maigreur et favorise le cancer du poumon
- Épidermoïde œsophagien	0,57	Fumer entraîne une maigreur et favorise le cancer épidermoïde œsophagien

données ont été confortées par plusieurs autres études [14].

Effets de la perte de poids

Pour l'amaigrissement, les données de la chirurgie bariatrique sont les plus convaincantes. Dans l'étude suédoise *Swedish obese subjects* (SOS) [15] et dans l'étude cas-témoins réalisée aux États-Unis [16], la réduction de mortalité par cancer avec la chirurgie bariatrique est de 38 %, pour des pertes de poids variant en moyenne entre 20 et 40 % du poids initial. La réduction de la fréquence des cancers

concerne surtout ceux liés à l'obésité, mais cette relation n'est pas toujours vérifiée, en particulier dans l'étude SOS [15]. Dans cette dernière, ce sont surtout les femmes, qui représentaient l'essentiel de la population étudiée, qui ont bénéficié de cette réduction de risque (risque relatif, RR = 0,58 pour les femmes ; RR = 0,97 pour les hommes).

Pour les données de l'étude aux États-Unis, la réduction du risque de cancer est observée dans les deux sexes (RR = 0,76), et principalement pour ceux habituellement liés à l'obésité.

Les points essentiels

- L'obésité augmente le risque relatif de cancer de 20 à 60 %, en fonction des localisations.
- Dans la population obèse, pour la femme, le cancer du sein après la ménopause et de l'endomètre, sont particulièrement fréquents, alors que pour l'homme, ce sont les cancers digestifs et de la prostate.
- La perte de poids prévient certains cancers chez le sujet obèse.
- L'excès de poids altère le pronostic des traitements anticancéreux.
- L'excès d'insuline, une biodisponibilité accrue de l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1), l'hyperœstrogénie et les variations des concentrations circulantes des adipokines sont les principaux facteurs impliqués dans la fréquence accrue des cancers en cas d'excès pondéral.

L'obésité ou la prise de poids : facteur aggravant pour le pronostic du cancer

La présence d'une obésité ou d'une prise de poids aggrave le pronostic du cancer du sein diagnostiqué et traité. Pour une progression de l'IMC de 2 kg/m², le RR de récurrence sur 9 ans augmente de 64 %, alors que le pronostic est nettement amélioré avec une perte de poids [17].

Pour le cancer de la prostate [4], une prise de poids rendrait son évolution plus défavorable.

Pour les cancers du côlon, les données sont très disparates, mais la fréquence des récurrences semble également augmenter avec la prise de poids [18].

Mais d'autres données suggèrent que l'obésité pourrait agir comme un moyen de prévention de la cachexie cancéreuse, et serait donc plutôt protectrice [19].

Comment interpréter ces données ?

L'influence de l'obésité sur le pronostic des cancers pourrait être en lien avec

l'absence d'adaptation des doses de traitements anticancéreux en fonction de l'excès pondéral. En effet, certains auteurs ont suggéré que les chimiothérapies étaient habituellement sous-dosées chez l'obèse. Le calcul des doses par m² de surface corporelle conduit à proposer des doses insuffisantes, mais cette donnée est très discutée sur la base d'études pharmacocinétiques [20].

De plus, il existerait une moins bonne tolérance des chimiothérapies chez l'obèse, ce qui pourrait également entraîner une diminution des doses thérapeutiques utilisées. Enfin, les autres traitements, et en particulier la radiothérapie, pourraient avoir, en fonction des localisations, une moins bonne efficacité thérapeutique, suite à une réduction de la biodisponibilité de la dose administrée, du fait de l'excès de masse adipeuse.

Conflits d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêt relatif au contenu de cet article.

Références

- [1] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
- [2] International Agency for Research on Cancer. Weight control and physical activity. Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002:1-315.
- [3] 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.
- [4] Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 2007;29:88-97.

[5] Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. Reproductive factors and family history of breast cancer in relation to plasma estrogen and prolactin levels in postmenopausal women in the Nurses' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1995;6:217-24.

[6] Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al.; Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218-26.

[7] Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1856-65.

[8] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.

[9] Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s836-42.

[10] Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010;61:301-16.

[11] Hursting SD, Lashinger LM, Wheatley KW, et al. Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:659-69.

[12] Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.

[13] Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340-8.

[14] Campbell PT, Cotterchio M, Dicks E, et al. Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: Associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1735-44.

[15] Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.

[16] Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.

[17] 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. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1767-76.

[18] Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003;98:484-95.

[19] Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al.; Cancer and Leukemia Group B 89803. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol* 2008;26:4109-15.

[20] Pettengell R, Schwenkglens M, Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008;87:429-30.

Conclusion

Il existe un lien indiscutable entre l'obésité et certains cancers, en particulier les cancers hormono-dépendants et les cancers digestifs (œsophage, côlon et vésicule biliaire). Différents mécanismes sont évoqués pour expliquer ce surrisque, mais qui pourrait être en partie compensé par la réduction pondérale. Ces données confirment, s'il en était besoin, l'intérêt en santé publique de la prévention de la prise de poids.