



Quels risques, pour quelles femmes ? Facteurs de risque émergents du cancer du sein : la densité minérale osseuse

New emerging risk factors for breast cancer: bone mineral density

Mots-clés : Cancer du sein – Densité minérale osseuse élevée – Œstrogènes – Aromatase.

Keywords: Breast cancer – High BMD – Estrogens – Aromatase activity.

F. Trémollières*, J.-M. Pouilles*, C. Ribot*

Plusieurs études épidémiologiques prospectives [1-9] publiées au cours des dernières années ont attiré l'attention sur l'existence d'une association positive entre risque de cancer du sein et le fait de présenter des valeurs de densité minérale osseuse (DMO) élevées pour l'âge. Cette association épidémiologique serait sous-tendue par un lien physiopathologique commun, représenté par le niveau d'imprégnation œstrogénique de l'organisme. Différentes données témoignent en effet des relations étroites entre œstrogènes, sein et tissu osseux. Les œstrogènes sont des agents qui augmentent in vitro la prolifération des cellules mammaires et qui, à fortes doses chez l'animal, augmentent l'incidence des tumeurs mammaires. Chez la femme, différentes situations cliniques entraînant une exposition prolongée aux œstrogènes (puberté précoce, ménopause tardive) sont des facteurs de risque classiques de cancer du sein [10]. De même, l'obésité, qui s'accompagne d'une production œstrogénique endogène plus importante, secondaire à une augmentation de la conversion des androgènes dans le tissu adipeux, représente également une situation clinique à risque de cancer du sein. À l'inverse, la plupart de ces situations cliniques, de même que la prise d'un traitement hormonal substitutif, sont considérés comme des facteurs de protection vis-à-vis du risque d'ostéoporose. Il est également important de garder en mémoire que le tissu osseux est un tissu œstrogéno-dépendant. Les ostéoblastes expriment les deux isoformes du récepteur des œstrogènes (RE α et RE β) et possèdent

* Centre de ménopause et maladies osseuses métaboliques, hôpital Paule-de-Viguier, Toulouse.

tout l'équipement enzymatique nécessaire à une production œstrogénique locale (aromatase, 17β -hydroxydeshydrogénase). Le tissu osseux pourrait donc constituer un excellent reflet du niveau d'imprégnation œstrogénique de l'organisme [11], notamment après la ménopause où la production systémique par les ovaires est remplacée par une production tissulaire basée sur la conversion in situ des androgènes, essentiellement d'origine surrénalienne [12]. On sait de plus que cette imprégnation œstrogénique tissulaire postménopausique est susceptible de connaître des variations interindividuelles et que différents facteurs conditionnant le métabolisme des œstrogènes (polymorphisme du récepteur des œstrogènes, expression de l'aromatase, différence du métabolisme oxydatif des œstrogènes...) ont été associés à des niveaux de masse osseuse, de perte osseuse et d'incidence fracturaire différents.

Selon cette hypothèse, la DMO pourrait représenter non pas à proprement parler un facteur de risque du cancer du sein, mais plutôt un marqueur du risque d'une pathologie œstrogéno-dépendante. Le corollaire à cette hypothèse est alors de déterminer l'intérêt de la mesure densitométrique et sa valeur dans la prédiction du risque de cancer du sein.

Les données épidémiologiques

La première étude à avoir soulevé l'hypothèse d'une relation entre le niveau de masse osseuse et le risque de cancer du sein est la grande étude épidémiologique SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) [1, 5], qui a concerné 9 600 femmes de plus de 65 ans. Une première analyse publiée en 1996 [1] avait colligé 97 cas de cancer du sein survenus au cours des 3,2 premières années de suivi chez des femmes n'ayant jamais bénéficié d'un traitement hormonal durant la phase postménopausique et qui avaient été comparées à 6 750 femmes saines de la cohorte initiale. La DMO avait été mesurée en début de suivi par absorptiométrie monophotonique (SPA) au radius et au calcanéum, et ultérieurement par DXA à la colonne lombaire et au fémur. Après ajustement pour les variables confondantes, il existait une augmentation significative du risque de cancer du sein d'un facteur 2 à 4 chez les femmes dont la DMO était située dans le quartile des valeurs les plus élevées. Cette association était retrouvée pour les quatre sites osseux évalués tant par SPA que par DXA. Une analyse complémentaire publiée en 2001 [5] avait permis de confirmer ces données initiales pour un suivi plus long de 6,8 ans au cours duquel 315 cancers du sein avaient été identifiés. L'augmentation du risque de cancer du sein était ainsi de 2,7 ($IC_{95} : 1,4-5,3$) chez les femmes dont le niveau de DMO mesuré au radius et au calcanéum par SPA était situé dans le quartile des valeurs les plus élevées. De plus, ce risque apparaissait plus particulièrement marqué pour les tumeurs diagnostiquées à un stade II ou plus élevé ($RR = 5,6 [1,2-27,4]$) que pour celles de stade I, ce qui pourrait suggérer l'influence de certains facteurs biologiques associés à une DMO élevée (IGF-1, TGF β) sur la croissance tumorale mammaire. Ces données ont été confirmées ultérieurement par plusieurs études de cohorte ou cas-témoins. Le risque est ainsi majoré d'un facteur

variant de 2 à 4 en fonction des études et du site osseux chez les 25 à 30 % de femmes ayant les niveaux de DMO les plus élevés, et cela après ajustement pour les facteurs confondants habituels que sont l'âge, le poids, l'âge de la puberté et celui de la ménopause, ainsi que les antécédents familiaux de cancer du sein [1-9].

En France, les données issues de l'étude EPIDOS [6] chez des sujets âgés de plus de 75 ans à l'inclusion ont montré que les femmes avec les valeurs de DMO les plus élevées avaient un risque de cancer du sein 2,2 à 3,3 fois plus élevé que celles dont les valeurs étaient les plus basses. Même si la significativité statistique peut être sujette à caution compte tenu du faible nombre de cancers du sein (45 cas sur 1 504 femmes suivies pendant 7 ans), le risque relatif de cancer de grade II ou plus associé au tertile le plus élevé des valeurs de DMO au col fémoral était plus important que celui des cancers in situ ou de grade I (2,9 [1,3-4,8] versus 1,7 [0,8-2,8]) [13]. Il existait de même une relation entre le niveau de DMO et la mortalité par cancer du sein, avec un risque trois fois plus élevé de mortalité chez les femmes dont les valeurs de DMO étaient situées dans le tertile le plus élevé par rapport à celles dont les DMO étaient dans le tertile le plus bas [13].

Si cette relation épidémiologique entre valeurs élevées de DMO et augmentation du risque de cancer du sein apparaît bien étayée, il faut néanmoins remarquer qu'elle a avant tout été documentée chez des femmes âgées, à distance de la ménopause. Des données plus récentes chez des femmes en début de ménopause n'apparaissent pas aussi affirmatives, voire sont négatives.

Dans une étude cas-contrôle [14] incluant 644 femmes âgées de 63 ans en moyenne et comprenant 208 cancers du sein, seuls l'âge, les antécédents familiaux et la densité mammographique étaient significativement associés au risque de cancer du sein. L'introduction de la DMO fémorale dans la régression logistique multiple ne modifiait pas la valeur prédictive de ces facteurs vis-à-vis du risque de cancer.

Dans une étude prospective [15] incluant 3 895 femmes âgées de 45 à 55 ans et parmi lesquelles 87 ont développé un cancer du sein au cours du suivi moyen de 9 ans, aucune relation n'a été retrouvée entre les valeurs initiales de DMO vertébrales ou fémorales et la survenue du cancer. De même, dans un suivi prospectif de 13,5 ans en moyenne intéressant 2 651 femmes dont l'ancienneté de ménopause était inférieure à 5 ans [16], nous n'avons pas été en mesure de retrouver une relation positive entre les valeurs de DMO initiales et le risque ultérieur de cancer du sein (97 cas). Dans les modèles de Cox, les seuls facteurs significativement associés au risque de cancer du sein étaient une puberté avant l'âge de 11 ans, une première grossesse après l'âge de 30 ans, les antécédents familiaux de cancer du sein avec un lien de parenté au premier degré, et le THM. Il faut néanmoins souligner les biais potentiels de l'étude de Stewart et al. [15], tout comme ceux de notre propre étude [16], liés aux caractéristiques de la population, avec une plus forte prévalence des patientes présentant une ostéoporose par rapport à la population générale. De fait, cette forte prévalence a conduit, dans les deux études, à une utilisation très importante des THM, puisque près des deux tiers des femmes avaient reçu un tel traitement au cours

du suivi, souvent de façon prolongée, ce qui est susceptible d'avoir interféré avec l'analyse des relations entre DMO et risque de cancer du sein. Les résultats de ces deux études ne permettent donc pas d'exclure totalement la possibilité d'une relation entre niveau élevé de DMO et risque de cancer du sein. Ils peuvent néanmoins témoigner du fait que cette relation ne pourrait s'exprimer qu'à distance de la ménopause, chez des femmes plus âgées, à un moment où les variations de l'imprégnation œstrogénique résiduelle auraient un rôle pathogénique plus marqué. Dans cette hypothèse, l'existence d'un niveau de DMO élevé à distance de la ménopause chez les femmes ayant un cancer du sein pourrait être davantage la conséquence d'une perte osseuse postménopausique plus faible (du fait de la persistance d'une imprégnation œstrogénique résiduelle) que d'un capital osseux qui serait plus élevé que la normale en début de ménopause. Nos données personnelles sur l'évaluation du risque fracturaire au diagnostic chez des femmes présentant un cancer du sein seraient de nature à confirmer cette hypothèse, avec des valeurs moyennes de T-score identiques chez les femmes âgées de 62-64 ans par rapport aux femmes en tout début de ménopause. De plus, les données issues du groupe placebo de l'étude MORE [17], tout comme celles de Buist et al. [5], iraient également dans le sens de cette hypothèse, avec une disparition de la relation entre DMO fémorale et risque de cancer du sein après ajustement pour les concentrations d'estradiol résiduelles.

Les hypothèses physiopathologiques

Le lien physiopathologique le plus communément avancé entre risque de cancer du sein et majoration du niveau de la DMO est l'existence d'une exposition tissulaire aux œstrogènes plus importante et/ou plus longue. Différents arguments de nature épidémiologique plaident en faveur de cette hypothèse. Plusieurs situations cliniques, reflet de la longueur de l'exposition aux œstrogènes, influencent de la même façon le risque de cancer du sein et le niveau de DMO. C'est le cas de la puberté précoce et de la ménopause tardive, qui sont des facteurs de risque classiques du cancer du sein et qui sont associées à une augmentation du niveau de la DMO postménopausique et à un risque faible d'ostéoporose [10, 18]. L'obésité est un autre exemple de situation clinique, classiquement associée à la fois à une augmentation du risque de cancer hormono-dépendant en postménopause (sein et endomètre) et à une protection vis-à-vis du risque d'ostéoporose. Différents travaux cliniques dont les nôtres [19, 20] ont bien montré que les femmes présentant une surcharge pondérale présentaient une DMO plus élevée tant en péri- qu'en postménopause, ainsi qu'un taux de perte osseuse postménopausique et un risque de fracture ostéoporotique significativement plus bas que les femmes de mêmes caractéristiques mais de poids normal. À côté du rôle des contraintes mécaniques liées au surpoids, l'hypothèse d'une imprégnation tissulaire en œstrogènes accrue apparaît la plus probable. Celle-ci est à la fois secondaire à une production systémique d'estrone et à une conversion par le tissu adipeux des androgènes

surrénaux en œstrogènes (par le biais de l'activité aromatasase) plus marquées, mais également à une diminution des concentrations de la SHBG, qui a pour conséquence de majorer la fraction libre, biologiquement active, des stéroïdes sexuels. Or, l'activité aromatasase tout comme les variations des concentrations de la SHBG sont largement impliquées dans la cancérogénèse mammaire. L'aromatasase représente une enzyme clé qui est exprimée dans de nombreux tissus autres que les organes de la reproduction, comme la peau, le tissu adipeux ou le tissu osseux. Elle peut également être exprimée dans des tissus pathologiques œstrogéno-dépendants, comme l'endométriase, les fibromes utérins [21] ou le cancer du sein [22, 23]. Dans le tissu mammaire postménopausique, les niveaux d'œstrogènes sont ainsi rarement le reflet des œstrogènes circulants du fait de la capacité locale de synthèse à la fois par le tissu cancéreux et par l'adipocyte mammaire, en fonction de l'activité de l'aromatasase [23]. Au plan osseux, l'importance de l'activité aromatasase est attestée par quelques observations privilégiées de déficit en aromatasase chez les sujets de sexe masculin [24]. Ces sujets XY, comme ceux qui présentent une inactivation du récepteur aux œstrogènes, ont un morphotype caractérisé par une grande taille (du fait de l'absence de soudure des cartilages de croissance au moment de la puberté) et une ostéoporose, malgré des concentrations d'androgènes normales ou élevées. L'administration d'œstrogènes permet d'obtenir la récupération d'un niveau de masse osseuse quasi physiologique [25, 26]. Par ailleurs, une étude des polymorphismes du gène de l'aromatasase a montré, dans une cohorte de 350 femmes italiennes dont 185 présentaient une ostéoporose, que certains génotypes étaient reliés au niveau de la DMO [27]. En particulier, les femmes présentant des variations alléliques de l'intron 4 du gène de l'aromatasase, caractérisées par une répétition importante du motif TTTA, présentaient des niveaux de DMO plus élevés par rapport aux autres génotypes. Ce type d'association a également été retrouvé par Riancho et al. [28] : dans cette étude, un polymorphisme A/G de la partie codante de l'extrémité 3' du gène de l'aromatasase était également associé aux variations de la DMO. Les femmes porteuses du génotype AA présentaient des niveaux de DMO significativement plus élevés que celles porteuses des génotypes AG ou GG. De plus, ces deux types de variations alléliques du gène de l'aromatasase ont été associés dans d'autres études au risque de cancer du sein [29, 30] et pourraient être le reflet d'une plus forte activité du gène de l'aromatasase à l'origine de concentrations endogènes d'estradiol plus élevées. De manière très intéressante, dans l'étude de Riancho et al. [28], l'association entre génotype AA et DMO élevée ne s'exprimait que chez les femmes de plus de 60 ans et n'était pas retrouvée en début de ménopause. Les variations alléliques du gène de l'aromatasase n'influenceraient pas le niveau de DMO au cours de la phase reproductive, du fait de la production exocrine importante d'œstrogènes par l'ovaire. En revanche, elles pourraient être beaucoup plus importantes dans le maintien du niveau de DMO à distance de la ménopause, à un moment où l'imprégnation œstrogénique tissulaire est avant tout dépendante de la conversion périphérique. Ces données, qui

demandent à être confirmées par un suivi longitudinal, sont cependant cohérentes avec les données de l'épidémiologie, avec une meilleure corrélation entre DMO élevée et risque de cancer du sein chez les femmes à distance de la ménopause par rapport à celles en péri-ménopause.

La régulation de l'activité aromatasase est par ailleurs complexe, avec une spécificité d'expression tissulaire et du fait de l'influence de promoteurs différents pour chaque tissu, formés par épissage alternatif. Parmi les facteurs de régulation, un certain nombre de cytokines inflammatoires (IL-6, IL-11, TNF α) semblent jouer un rôle majeur, aussi bien dans le tissu adipeux que dans les ostéoblastes. Il est intéressant de remarquer que ces facteurs sont souvent les mêmes que ceux qui sont mis en jeu dans les processus de cancérogénèse.

Outre l'aromatase, plusieurs autres systèmes enzymatiques participent à la production œstrogénique tissulaire mammaire, tout comme dans le tissu osseux, telles la sulfatase et la 17 α -hydroxylase, qui interviennent dans le métabolisme de l'androstènedione, ou la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, qui permet la conversion d'estrone en estradiol. L'activité biologique des œstrogènes est également déterminée par leur métabolisme oxydatif. La principale voie métabolique de l'estrone consiste en effet en une hydroxylation irréversible, soit en C16- α soit en C2, conduisant respectivement au 16 α -hydroxyestrone et à l'estriol, qui conservent une activité œstrogénique, et au 2-hydroxyœstrogènes et 2-methoxyœstrogènes, qui en sont pratiquement dépourvus. L'orientation de cette voie d'hydroxylation, mesurée par le rapport 2/16-hydroxyestrone, est donc un facteur susceptible d'influencer l'activité œstrogénique, surtout après la ménopause. Ainsi, la diminution de ce rapport, marqueur d'une plus forte œstrogénicité, est associée à une augmentation de la masse osseuse et à une augmentation du risque de cancer du sein [31, 32]. Enfin, la sensibilité de la réponse cellulaire, qui est pour partie conditionnée par l'équipement tissulaire en récepteur, mais également par la nature du récepteur, son polymorphisme ou par les multiples facteurs de régulation de la transcription génique, constitue un facteur de modulation supplémentaire.

Conclusion

Le capital osseux, qui est un bon marqueur de l'imprégnation œstrogénique résiduelle de l'organisme, pourrait représenter un marqueur du risque de certains cancers du sein (plutôt les cancers invasifs RE+). Le lien physiopathologique commun passe vraisemblablement par les variations individuelles (d'origine génétique) du métabolisme des œstrogènes, tandis que le gène de l'aromatase apparaît comme un candidat particulièrement probant. L'évaluation du risque d'ostéoporose chez la femme ménopausée (DMO et perte osseuse postménopausique) est de nature à contribuer au dépistage individuel du risque de cancer du sein. Néanmoins, cette évaluation semble prendre son intérêt surtout à distance de la ménopause. Des études complémentaires restent indispensables pour préciser la valeur du statut osseux en début de ménopause

vis-à-vis du risque de cancer du sein. Dans cette optique, le taux de perte osseuse postménopausique (par le biais du suivi densitométrique et/ou par l'utilisation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux) pourrait être un marqueur indirect important.

Références bibliographiques

- [1] Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women : the study of osteoporotic fractures. *J Am Med Ass* 1996;276:1404-8.
- [2] Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;336:611-7.
- [3] Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Association between breast cancer and bone mineral density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Maturitas* 2000;36:27-34.
- [4] Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM et al. Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:930-6.
- [5] Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE et al. Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Cont* 2001;12:213-22.
- [6] Ganry O, Tramier B, Fardellone P et al. High-bone mass density as a marker for breast cancer in post-menopausal women. *Breast* 2001;10:313-7.
- [7] Nelson RL, Turyk M, Kim J, Persky V. Bone mineral density and the subsequent risk of cancer in the NHANES-I follow-up cohort. *BMC Cancer* 2002;2:22-31.
- [8] Van der Klift M, de Laet EDH, Coebergh JWW et al. Bone mineral density and the risk of cancer: the Rotterdam study. *Bone* 2003;32:211-6.
- [9] Nelson DA, Darga LL, Simon MS, Severson RK. Radial bone density and breast cancer risk in white and African-American women. *Osteoporosis Int* 2004;15:535-40.
- [10] Berstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48-65.
- [11] Cauley JA, Gutai JP, Sandler RB et al. The relationship of endogenous estrogen to bone density and bone area in normal postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1986;124:752-61.
- [12] Ribot C, Trémollières F. Déterminants de l'activité estrogénique après la ménopause. *MT Endocrinologie & Reproduction* 2004;6:75-82.
- [13] Ganry O, Baudoin C, Fardellone P et al. Bone mass density and risk of breast cancer and survival in older women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:785-92.
- [14] Kerlikowske K, Shepherd J, Creasman J et al. Are breast density and bone mineral density independent risk factors for breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 2005;97:368-74.
- [15] Stewart A, Kumar V, Torgerson DJ et al. Axial BMD, change in BMD and bone turnover do not predict breast cancer incidence in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;16:1627-32.
- [16] Trémollières F, Pouilles JM, Laparra J, Ribot C. Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence. *Osteoporos Int* 2008; in press (Epub 29 mars).
- [17] Barrett-Connor E, Cauley J, Kulkarni P et al. Risk-benefit assessment for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. *Calcif Tissue Int* 2003;72:335-42.
- [18] Ribot C, Pouillès JM, Bonneau M, Trémollières F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical factors. *Clin Endocrinol* 1992;36:225-8.
- [19] Ribot C, Trémollières F, Pouillès JM et al. Obesity and postmenopausal bone loss: the influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women. *Bone* 1988;8:327-31.

- [20] Trémollières F, Pouillès JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women : a longitudinal study in 155 postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:683-6.
- [21] Bulun SE, Yang S, Fang Z et al. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;9:19-25.
- [22] Brodie A, Nakamura J. Aromatase in the normal breast and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;61:281-6.
- [23] Chen S, Zhou D, Yang C et al. Modulation of aromatase expression in human breast tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;79:35-40.
- [24] Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-98.
- [25] Carani C, Qin K, Simoni M. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997;337:91-5.
- [26] Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998;9:599-603.
- [27] Masi L, Becherini L, Gennari L et al. Polymorphism of the aromatase gene in postmenopausal italian women: distribution and correlation with bone mass and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2263-9.
- [28] Riancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C et al. Aromatase gene and osteoporosis: relationship of ten polymorphic loci with bone mineral density. *Bone* 2005;36:917-25.
- [29] Sasano H, Harada N. Intratumoral aromatase in human breast, endometrial and ovarian malignancies. *Endocr Rev* 1998;19:593-607.
- [30] Kristensen VN, Harada N, Yoshimura N et al. Genetic variants of CYP19 (aromatase) and breast cancer risk. *Oncogene* 2000;19:1329-33.
- [31] Kabat GC, Chang CJ, Sparano JA et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:505-9.
- [32] Leelawattana R, Ziambaras K, Roodman-Weiss J et al. The oxidative metabolism of estradiol conditions postmenopausal bone density and bone loss. *J Bone Miner Res* 2001;15:2513-20.