

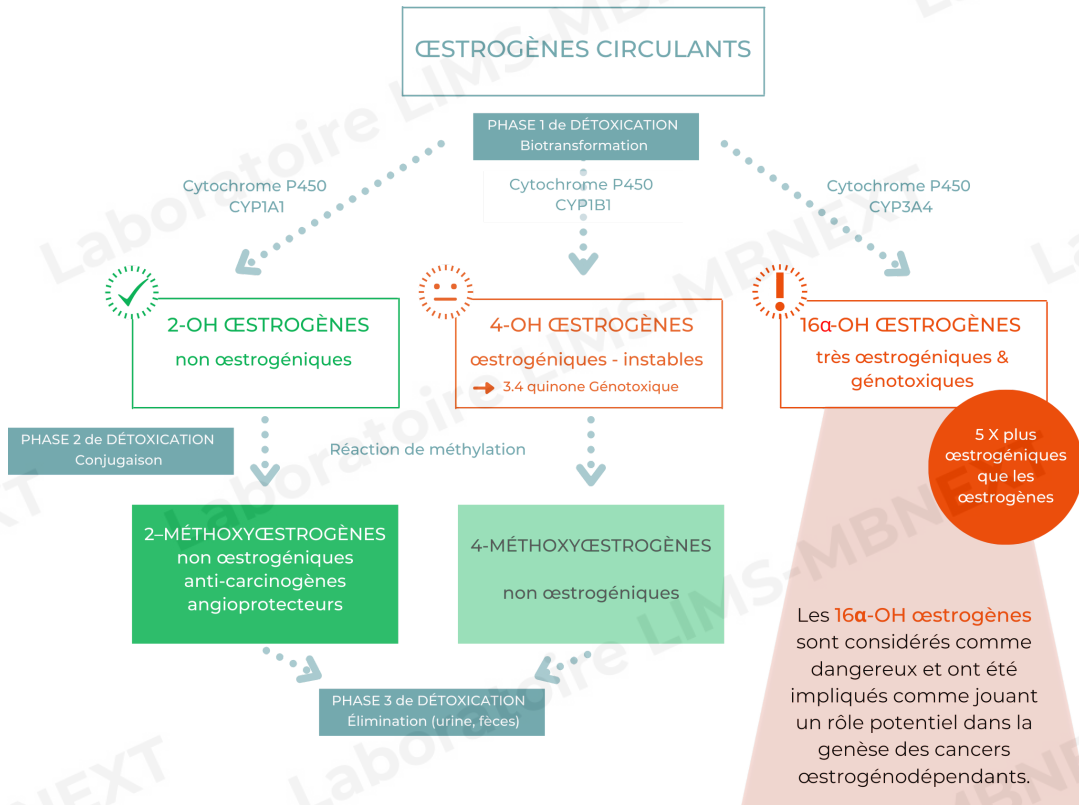


Avant-propos

Physiopathologie : Le rôle des œstrogènes dans la genèse des cancers hormonodépendants comme la plupart des cancers du sein, de l'endomètre, du col de l'utérus et de l'ovaire mais aussi de la prostate est largement reconnu par la communauté médicale et scientifique. Ainsi, le risque de cancer du sein est augmenté, de 30 à 50%, avec le doublement du taux d'estradiol circulant.

L'hyper-œstrogénémie est aussi évoquée dans des pathologies non cancéreuses comme le syndrome prémenstruel, l'endométriose, la mastose fibrokystique, l'hyperplasie endométriale et l'hypertrophie bénigne de la prostate, entre autres. La contribution oncogénique des métabolites des œstrogènes est aussi incriminée bien qu'elle reste aujourd'hui sujet à débat.

Les œstrogènes sont métabolisés au niveau hépatique par trois cytochrome oxydases qui les hydroxylient irréversiblement en position 2-, 4- ou 16- alpha au niveau de l'anneau stéroïdien. Ces formes oxydés sont ensuite conjuguées par méthylation, sulfatation ou glucuronidation.



MÉTABOLISME DES ŒSTROGÈNES

Parmi les métabolites œstrogéniques, les 2-OHE sont nettement moins œstrogéniques que les 16α-OH œstrogènes qui eux, sont plus œstrogéniques que les œstrogènes non métabolisés. Plusieurs études suggèrent un lien entre le risque de cancer du sein et le rapport 2-OH/16α-OH œstrogènes. D'autres ne confirment pas ce lien ! Ces discordances sont le plus souvent attribuées à la technique de dosage et à l'hétérogénéité qualitative et quantitative des populations étudiées. Quoiqu'il en soit, les 16 alpha-œstrogènes sont considérés comme oncogéniques et plusieurs études indiquent qu'un rapport 2-OH/16α-OH œstrogènes élevé est plus favorable que lorsqu'il est bas.

Le laboratoire LIMS a développé la méthode proposée ici du dosage des métabolites œstrogéniques par la technique de spectrométrie de masse car c'est la seule recommandée car reproductible et quantitativement et qualitativement précise.

Références

- 1: Kim J, Munster PN. Estrogens and breast cancer. *Ann Oncol.* 2025
- 2: Obi N, Vrieling A, Heinz J, Chang-Claude J. Estrogen metabolite ratio: Is the 2-hydroxyestrone to 16 α -hydroxyestrone ratio predictive for breast cancer? *Int J Womens Health.* 2011 Feb 8;3:37-51.
- 3: Ursin G et col.. Urinary 2-hydroxyestrone/16 α -hydroxyestrone ratio and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jun 16;91(12):1067-72.
- 4: Ursin G, et col. Urinary 2-hydroxyestrone/16 α -hydroxyestrone ratio and family history of breast cancer in premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2002 Mar;72(2):139-43.
- 5: Lee SU, et col.. Involvement of peroxiredoxin IV in the 16 α -hydroxyestrone-induced proliferation of human MCF-7 breast cancer cells. *Cell Biol Int.* 2008 Apr;32(4):401-5.
- 6: Muti P, et col. F. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16 α -hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology.* 2000 Nov;11(6):635-40.
- 7: Ruan X, Seeger H, Wallwiener D, Huober J, Mueck AO. The ratio of the estradiol metabolites 2-hydroxyestrone (2-OHE1) and 16 α -hydroxyestrone (16-OHE1) may predict breast cancer risk in postmenopausal but not in premenopausal women: two case-control studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 May;291(5):1141-6.
- 8: Godínez Martínez EY, et col. Determination of 2-hydroxyestrone /16 α -hydroxyestrone ratio in urine of Mexican women as a risk indicator for breast cancer and its relationship with other risk factors]. *Nutr Hosp.* 2014 Oct 25;31(2):835-40. Spanish.
- 9: Lewis JS, et col. Regulation of cell cycle and cyclins by 16 α -hydroxyestrone in MCF-7 breast cancer cells. *J Mol Endocrinol.* 2001 Dec;27(3):293-307.
- 10: Bentz AT, Schneider CM, Westerlind KC. The relationship between physical activity and 2-hydroxyestrone, 16 α -hydroxyestrone, and the 2/16 ratio in premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control.* 2005 May;16(4):455-61.
- 11: Ziegler RG, Fuhrman BJ, Moore SC, Matthews CE. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids.* 2015 Jul;99(Pt A):67-75.
- 12: Li X, Fang L, Li H, Yang X. Urinary estrogen metabolites and breast cancer risk in Chinese population. *Endocr Connect.* 2021 Dec 14;10(12):1615-1622.
- 13: Yaghjian L et col. Associations of established breast cancer risk factors with urinary estrogens in postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2022 Feb;33(2):279-291.
- 14: Sampson JN, et col.. Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women. *Cancer Res.* 2017 Feb 15;77(4):918-925.
- 15: Dallal CM, et col.. Estrogen metabolism and breast cancer risk among postmenopausal women: a case-cohort study within B~FIT. *Carcinogenesis.* 2014 Feb;35(2):346-55.
- 16: Fourkala EO, et col. Sex hormone measurements using mass spectrometry and sensitive extraction radioimmunoassay and risk of estrogen receptor negative and positive breast cancer: Case control study in UK Collaborative Cancer Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Steroids.* 2016 Jun;110:62-69.
- 17: Wang Q, Bottalico L, Mesaros C, Blair IA. Analysis of estrogens and androgens in postmenopausal serum and plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *Steroids.* 2015 Jul;99(Pt A):76-83. doi: 10.1016/j.steroids.2014.08.012.
- 18: His M, et col. Prospective analysis of circulating metabolites and breast cancer in EPIC. *BMC Med.* 2019 Sep 24;17(1):178.
- 19: Stanczyk FZ. The 2-/16 α -Hydroxylated Estrogen Ratio-Breast Cancer Risk Hypothesis: Insufficient Evidence for its Support. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Jul;201:105685.
- 20: Wunder J, et col. Influence of breast cancer risk factors on proliferation and DNA damage in human breast glandular tissues: role of intracellular estrogen levels, oxidative stress and estrogen biotransformation. *Arch Toxicol.* 2022 Feb;96(2):673-687.
- 21: Wu Z, et col.. Associations of Circulating Estrogens and Estrogen Metabolites with Fecal and Oral Microbiome in Postmenopausal Women in the Ghana Breast Health Study. *Microbiol Spectr.* 2023 Aug 17;11(4):e0157223.
- 22: Wang Q, Mesaros C, Blair IA. Ultra-high sensitivity analysis of estrogens for special populations in serum and plasma by liquid chromatography-mass spectrometry: Assay considerations and suggested practices. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Sep;162:70-9.
- 23: Fuhrman BJ, Brinton LA, Pfeiffer RM, Xu X, Veenstra TD, Teter BE, Byrne C, Dallal CM, Barba M, Muti PC, Gierach GL. Estrogen metabolism and mammographic density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Sep;21(9):1582-91. 6977.

Résultats & Interprétation



Période pré-ménopausique



Postménopause



Plus le rapport 2OHE/16αOHE est élevé (zone verte), plus, d'après la littérature scientifique, la proportion de métabolites actifs des œstrogènes est bas et par conséquent le risque de pathologies liées à l'hyper-œstrogénémie est réduit. Ceci est particulièrement vrai pour les femmes préménopausées pour lesquelles les taux d'œstrogènes sont élevés !

Conseils Nutritionnels pour optimiser le rapport 2OHE/16αOHE:

- Augmenter la consommation de crucifères, dont les brocolis et de dérivés du soja, connus pour favoriser la voie de la 2-hydroxylation au dépens de la voie menant aux métabolites 16-OHE
- Pratiquer une activité physique régulière

Alternativement, votre patient(e) peut prendre des compléments contenant de l'indo-3-carbinol ou du resvératrol, composés inducteurs de la voie de la 2-hydroxylation (cytochrome oxydase P450 2A1).

En cas de rapport 2OHE/16αOHE bas (zone orange/rouge), un contrôle sera réalisé trois mois après la mise en place de ces stratégies.

Références

- 1: Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J Natl Cancer Inst.* 1997 May 21;89(10):718-23.
- 2: Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Aug;9(8):773-9.
- 3: Sowers MR, Crawford S, McConnell DS, Randolph JF Jr, Gold EB, Wilkin MK, Lasley B. Selected diet and lifestyle factors are associated with estrogen metabolites in a multiracial/ethnic population of women. *J Nutr.* 2006 Jun;136(6):1588-95.
- 4: Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer.* 1991;16(1):59-66.
- 5: Xu X, Duncan AM, Wangen KE, Kurzer MS. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Aug;9(8):781-6.
- 6: Hamilton-Reeves JM, Rebello SA, Thomas W, Slaton JW, Kurzer MS. Soy protein isolate increases urinary estrogens and the ratio of 2:16alpha-hydroxyestrone in men at high risk of prostate cancer. *J Nutr.* 2007 Oct;137(10):2258-63.
- 7: Nettleton JA, Greany KA, Thomas W, Wangen KE, Adlercreutz H, Kurzer MS. The effect of soy consumption on the urinary 2:16-hydroxyestrone ratio in postmenopausal women depends on equal production status but is not influenced by probiotic consumption. *J Nutr.* 2005 Mar;135(3):603-8.
- 8: Matthews CE, Fortner RT, Xu X, Hankinson SE, Eliassen AH, Ziegler RG. Association between physical activity and urinary estrogens and estrogen metabolites in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3724-33.
- 9: Coyle YM. Physical activity as a negative modulator of estrogen-induced breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2008 Dec;19(10):1021-9.
- 10: Matthews CE, Fowke JH, Dai Q, Leon Bradlow H, Jin F, Shu XO, Gao YT, Longcope C, Hebert JR, Zheng W. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. *Cancer Causes Control.* 2004 Jun;15(5):473-81.
- 11: Oh H, Arem H, Matthews CE, Wentzensen N, Reding KW, Brinton LA, Anderson GL, Coburn SB, Cauley JA, Chen C, Goodman D, Pfeiffer RM, Falk RT, Xu X, Trabert B. Sitting, physical activity, and serum oestrogen metabolism in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Br J Cancer.* 2017 Sep 26;117(7):1070-1078.
- 12: Bentz AT, Schneider CM, Westerlind KC. The relationship between physical activity and 2-hydroxyestrone, 16alpha-hydroxyestrone, and the 2/16 ratio in premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control.* 2005 May;16(4):455-61.
- 13: Dallal CM, Brinton LA, Matthews CE, Pfeiffer RM, Hartman TJ, Lissowska J, Falk RT, Garcia-Closas M, Xu X, Veenstra TD, Gierach GL. Association of Active and Sedentary Behaviors with Postmenopausal Estrogen Metabolism. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 Mar;48(3):439-48.
- 14: Chow et al. A pilot clinical study of resveratrol in postmenopausal women with high body mass index: effects on systemic sex steroid hormones. *Journal of Translational Medicine* 2014, 12:223