NOVEMBRE 2007

Alcool et risque de cancers

ÉTAT DES LIEUX DES DONNÉES SCIENTIFIQUES ET RECOMMANDATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

COLLECTION
Rapports & synthèses

POUR LES CANCERS LIÉS À L'ALCOOL :

QUELLE EST L'AUGMENTATION DU RISQUE ?

QUELS FACTEURS DE RISQUE ET QUELS POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES INTERAGISSENT AVEC L'ALCOOL ?

QUELLE EST LA RELATION DOSE-EFFET ET L'INFLUENCE DES MODALITÉS DE CONSOMMATION ?

QUELS SONT LES MÉCANISMES PLAUSIBLES ?

QUELS SONT LES ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE ?

QUE RECOMMANDER POUR LA POPULATION GÉNÉRALE, LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET LA RECHERCHE ?

www.e-cancer.fr

NACRe

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Cette publication s'inscrit
dans le cadre :
COLLECTION
Rapports & synthèses
éditée par l'Institut National du Cancer

Ces documents sont consultables sur le site :
www.e-cancer.fr

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.
Ce document a été édité en novembre 2007. Il peut être demandé à l'adresse suivante :
Institut National du Cancer (INCa)
Publication - Diffusion
52, avenue André Morizet – 92100 Boulogne-Billancourt
Tél. : 01 41 10 70 34 – Fax : 01 41 10 15 89
© 2007. Institut National du Cancer (INCa)

AVANT-PROPOS

Les États Généraux de l'alcool qui se sont déroulés en 2006 avaient un double objectif:

- ouvrir le débat sur ce sujet complexe afin de donner la possibilité aux citoyens, qui ont tous une représentation personnelle de l'alcool, de faire connaître leur point de vue et de faire émerger leurs questions sur cette thématique;
- mettre à la portée de tous des informations claires, précises et validées scientifiquement pour permettre à chacun d'être acteur de sa santé.

Ce rapport a été élaboré dans ce cadre à la demande de l'Institut National du Cancer. Ainsi, il a pour vocation de faire le point des connaissances sur la relation entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancers et sur les recommandations de santé publique.

Il est le résultat d'une expertise collective. Il a été réalisé par des experts du réseau NACRe en partenariat avec des membres du département Prévention-Dépistage de l'Institut National du Cancer entre juin 2006 et mars 2007. Il a ensuite été relu et validé par plusieurs experts extérieurs en avril-mai 2007.

Rédaction:

- **Paule LATINO-MARTEL** (U557 Inserm, U1125 INRA, CNAM EA 3200, Université Paris 13, Jouy-en-Josas): coordinatrice
- **Mariette GERBER** (CRLC Paul Lamarque-Val d'Aurelle, Montpellier)
- **Yann MALLET** (CRLC Oscar Lambret, Lille)
- **Nathalie PECOLLO** (U557 Inserm, U1125 INRA, CNAM EA 3200, Université Paris 13, Jouy-en-Josas),

Contribution scientifique:

- **Christelle NIERAAD** (INCa, Paris)
- **Karina ODDOUX** (INCa, Paris)
- **Anne-Pierre PICKAERT** (INCa, Paris)
- **Bertrand TÉHARD** (INCa, Paris)

Contribution technique:

- **Bertrand NICOLAS** (INRA, Jouy-en-Josas)

Relecture-validation:

- **Cécile ANGLADE** (DGS, Paris)
- **Pierre ARWIDSON** (INPES, Paris)
- **Pierre-Henri DUÉE** (INRA, Paris)
- **Patrick ETIÉVANT** (INRA, Dijon)
- **Serge HERCBERG** (U557 Inserm, U1125 INRA, CNAM EA 3200 , Université Paris 13, Bobigny)
- **Jean-Louis LEFEBVRE** (CRLC Oscar Lambret, Lille)
- **Martine LEQUELLEC-NATHAN** (INCa, Paris)
- **Pascal MÉLIHAN-CHEININ** (DGS, Paris)
- **Philippe MOUROUGA** (INCa, Paris)
- **Teresa NORAT** (Imperial College, Londres)
- **Landy RAZANAMAHEFA** (Afssa, Maisons-Alfort)

ABRÉVIATIONS

ADH : alcool déshydrogénase
ALDH : aldéhyde déshydrogénase
ADN : acide désoxyribonucléique
CYP : cytochrome P450
HDL : lipoprotéine de forte densité
IC : intervalle de confiance
IGF : facteur de croissance de l'insuline
IMC : indice de masse corporelle
LDL : lipoprotéine de faible densité
MCV : maladies cardio-vasculaires
MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase
NAD+ : nicotinamide adénine dinucléotide, forme oxydée
NADH : nicotinamide adénine dinucléotide, forme réduite
OR : odds ratio (pour les études cas-témoins)
RR : risque relatif (pour les études de cohorte)
THF : tétrahydrofolate (acide folique)
VADS : voies aérodigestives supérieures
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C

GLOSSAIRE

Adduits à l'ADN : en génétique, il s'agit du produit de la réaction entre un produit chimique et l'ADN.
Adénocarcinome : syn : carcinome glandulaire. Tumeur maligne dont la structure reproduit de façon plus ou moins fidèle et reconnaissable celle d'un épithélium glandulaire (tissu de revêtement composé de cellules secrétant des substances au profit de l'organisme), quel que soit le siège de développement.
Adénome : tumeur bénigne d'une glande ou d'une muqueuse (du tube digestif).
Adventiste : adepte de l'Église adventiste du septième jour qui est un mouvement chrétien protestant fondé aux États-Unisau milieu du XIXe siècle par Ellen White.
Allèle : partie de chromosome contenant un gène. Un allèle muté est dit « inactif » si l'enzyme pour laquelle il code devient inactive du fait de cette mutation.
Cancérogenèse : ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine des cancers.
Carcinome épidermoïde : tumeur reproduisant de façon plus ou moins fidèle la structure du tissu épithélial à partir duquel il se développe.
Cirrhose : affection chronique et diffuse du foie caractérisée par une fibrose (transformation fibreuse) qui modifie l'architecture lobulaire normale et entraîne la formation de nodules de régénération.
Endolarynx : partie du larynx comprenant les cordes vocales et les tissus adjacents (par opposition avec l'épilarynx ou margelle laryngée), qui n'est pas en contact direct avec l'alcool consommé.
Enzyme : protéines produites par l'organisme qui catalysent des réactions chimiques nécessaires au bon fonctionnement des cellules.
Epiglottique : renvoie à l'épiglotte qui est un élément fibro-cartilagineux situé immédiatement en arrière de la base de la langue. Elle participe à la fermeture du larynx lors de la déglutition, empêchant ainsi les aliments de pénétrer dans la trachée.
Epilarynx : partie du larynx située au-dessus des cordes vocales (encore appelée margelle laryngée) entrant en contact direct avec l'alcool consommé.
Epithélium (tissu épithélial) : tissu non vascularisé composé de cellules jointives recouvrant la surface du corps ou tapissant l'intérieur de certaines cavités internes de l'organisme.
Folates : forme complexe de l'acide folique (tétrahydrofolate, ou THF) ou vitamine B9. Les folates sont abondants dans les légumes verts à feuilles, le foie, les œufs.
Génotoxicité : capacité d'une molécule à infliger une lésion définitive de l'ADN par le biais d'un processus rapide et irréversible.
Génotype : patrimoine génétique d'un individu.
Hémochromatose : maladie génétique responsable d'une accumulation progressive de fer dans les différents tissus de l'organisme, notamment le foie, le pancréas et le coeur.
Hépatocyte : cellule du foie.
Hépatite : affection inflammatoire du foie.
Hétérozygote : un individu est hétérozygote pour un gène quand il possède deux allèles différents de ce gène.
Homozygote : un individu est homozygote pour un gène quand il possède deux allèles identiques de ce gène.
Indice de masse corporelle : cet indice permet d'estimer la quantité de masse grasse de l'organisme. Il est calculé en faisant le rapport du poids (exprimé en kg) sur le carré de la taille (exprimée en mètre). Par exemple, un IMC normal est compris entre 18,5 et 24,9 kg/m^2 et l'obésité est définie par un IMC supérieure à 30.
Leucémie : cancer des cellules sanguines ou de la moelle osseuse.
Lipoprotéines : grands complexes de protéines et de lipides, hydrosolubles, qui transportent massivement les lipides dans tout l'organisme.
Métabolisme : transformation d'une substance au sein de l'organisme par une ou des enzymes.
Mormon : adepte de l'Église de Jésus-Christ des Saints des Derniers Jours, qui est une organisation religieuse chrétienne fondée en 1 830 par Joseph Smith.
Polymorphisme génétique : désigne la diversité génétique. Présence d'au moins deux variantes d'un

gène donné au sein d'une population, qui vont coder pour des protéines ou enzymes (plus ou moins actives).

Polyphénols : famille de substances chimiques, aux forts effets antioxydants, présentes dans certains végétaux. Molécules composées d'au moins un groupe benzénique, dont certains hydrogènes peuvent être remplacés par des groupes hydroxyles OH.

Radicaux libres : espèces chimiques à très forte réactivité, capables d'oxyder les protéines, l'ADN et les lipides. Molécules chimiques, possédant un nombre impair d'électrons, produits pendant le métabolisme de l'énergie dans la cellule.

Stéatose hépatique : surcharge en graisses du foie (foie gras).

Voies aérodigestives supérieures (VADS) : ensemble des cavités qui constituent la partie haute de la voie respiratoire et de la voie digestive. La voie respiratoire commence aux narines et comprend successivement les fosses nasales, le nasopharynx ou cavum, l'oropharynx et le larynx. Elle s'arrête à l'origine de la trachée. À cette voie respiratoire sont annexées les cavités des sinus de la face et de l'oreille moyenne. La voie digestive commence aux lèvres et comprend successivement la bouche, l'oropharynx et l'hypopharynx. Elle s'arrête à l'origine de l'œsophage.

PRÉFACE

Dernièrement, les Etats généraux de l'alcool ont eu pour objectifs d'ouvrir un débat autour des risques socio-économiques et de santé liés à la consommation importante d'alcool en France et de proposer des orientations stratégiques pour leur prévention.

En termes de santé, il était particulièrement important d'examiner les relations entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer. Aussi, l'Institut National du Cancer a-t-il demandé à un groupe d'experts du réseau NACRe (Réseau National Alimentation Cancer Recherche) de faire un état des lieux des connaissances scientifiques en vue de proposer des recommandations.

Ce rapport montre que la relation alcool-cancer a fait l'objet d'un grand nombre d'études épidémiologiques et mécanistiques. Il met clairement en évidence l'augmentation de risque des cancers des voies aéro-digestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage), du foie, du côlon-rectum et du sein. Il fait également état d'informations importantes pour l'établissement de recommandations : la relation linéaire entre la consommation d'alcool et le risque de cancer, l'absence d'une dose sans effet, l'interaction avec d'autres facteurs de risque tels que le tabac, la variabilité de la réponse individuelle vis-à-vis de l'alcool, l'absence d'influence du type de boisson alcoolisée, l'existence de mécanismes biologiques plausibles.

Ces connaissances scientifiques sont à mettre en regard des enjeux de santé publique : incidence élevée des cancers liés à l'alcool, proportion importante dans la population française de consommateurs réguliers et de consommateurs excessifs de boissons alcoolisées. L'alcool, facteur de risque de cancer évitable, doit donc faire l'objet de mesures de prévention ciblées. Ce rapport, qui n'a pas la prétention de couvrir tous les domaines possibles de la prévention en santé publique, permet d'établir des recommandations pour la population générale, les professionnels de santé et la recherche.

Professeur Dominique MARANINCHI,
Président de l'Institut National du Cancer

SOMMAIRE

MÉTHODOLOGIE 10

SYNTHÈSE 11

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE 13

2. MÉTABOLISME DE L'ALCOOL ET POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES ASSOCIÉS 15

3. ALCOOL ET CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES (VADS) 17

Démonstration du risque 17
Interaction avec d'autres facteurs de risque 18
Variabilité de réponse et polymorphismes génétiques 19
Relation dose-effet et modalités de consommation 19
Mécanismes d'action plausibles 21

4. ALCOOL ET CANCER DU FOIE 23

Démonstration du risque 23
Interaction avec d'autres facteurs de risque 23
Variabilité de réponse et polymorphismes génétiques 23
Relation dose-effet et modalités de consommation 23
Mécanismes d'action plausibles 24

5. ALCOOL ET CANCER DU SEIN 27

Démonstration du risque 27
Interaction avec d'autres facteurs de risque 27
Variabilité de réponse et polymorphismes génétiques 27
Relation dose-effet et modalités de consommation 27
Mécanismes d'action plausibles 27

6. ALCOOL ET CANCER COLORECTAL 29
Démonstration du risque 29
Interaction avec d'autres facteurs de risque 29
Variabilité de réponse et polymorphismes génétiques 29
Relation dose-effet et modalités de consommation 30
Mécanismes d'action plausibles 30

7. ALCOOL ET AUTRES CANCERS 31

8. ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE 33
Incidence des cancers liés à l'alcool 33
Mortalité par cancers évitable 35
Evolution de la consommation d'alcool depuis 1960 35
Profil des personnes déclarant consommer régulièrement des boissons alcoolisées 35

9. RECOMMANDATIONS 37
Prévention des cancers liés à l'alcool : éléments à prendre en compte 37
Discussion de l'hypothèse d'un effet favorable d'une consommation modérée de boissons alcoolisées sur le risque de MCV 39
Recommandations pour la population générale 40
Recommandations pour les professionnels de santé 41
Recommandations pour la recherche 41

NOTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE 43

ANNEXE 45

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 47

MÉTHODOLOGIE

Dans un premier temps, les experts qui ont contribué à ce travail ont examiné les principales publications originales, les *méta-analyses* et les revues récentes. Dans ce but, plusieurs stratégies de recherche bibliographique ont été élaborées puis utilisées dans Medline®. Les différents mots-clés (MeSH major topics) qui ont été utilisés sont les suivants : « alcohol drinking », « alcoholic beverages », « alcohol-related disorders », « alcohol-induced disorders » ou « alcoholism » combinés avec les termes « neoplasms », « cardiovascular diseases » ou « mortality ». La recherche bibliographique a été limitée aux articles publiés en anglais et en français, entre janvier 2001 et août 2007. Dans un second temps, la littérature ainsi sélectionnée a été complétée avec les ouvrages et les rapports d'expertise collective disponibles ainsi que les publications complémentaires, citées dans les méta-analyses et les revues, permettant d'approfondir certains aspects le cas échéant.

Pour chaque type de cancer abordé, l'analyse a été structurée autour des questions suivantes (certaines questions pouvant être ou non documentées selon les cancers) :

Q1 : La consommation de boissons alcoolisées augmente-t-elle le risque de cancers ?

Q2 : Quels facteurs (tabac, exposition professionnelle ou environnementale) interagissent avec l'alcool ?

Q3 : Quels polymorphismes génétiques* augmentent le risque de cancers lié à l'alcool ?

Q4 : Quelle est la relation dose-effet pour l'alcool ? Y a-t-il une dose modérée sans effet ? Connaît-on l'influence des modalités de consommation (types de boisson tels que vin, bière, spiritueux ; consommation d'alcool en excès ; durée de consommation au cours de la vie, consommation pendant et en dehors des repas) sur le risque de cancers, le pronostic ou le risque de récidives ?

Q5 : Quels mécanismes d'action de l'alcool sont les plus plausibles ? Quels sont les mécanismes communs à divers cancers et les mécanismes spécifiques de l'organe considéré ?

Les experts ont également replacé les recommandations qui découlent des connaissances actuelles sur la relation entre alcool et cancers dans le cadre de la santé publique, en considérant les recommandations actuelles pour la prévention des maladies et la prévention des maladies cardio-vasculaires en particulier.

NOTE GÉNÉRALE À PROPOS DES TERMES UTILISÉS

- Les termes indiqués en italique, lors de leur première utilisation dans ce rapport, sont définis dans la note épidémiologique (cf. pages 43-44).
- Les termes biologiques marqués d'un astérisque, lors de leur première apparition dans le texte, sont définis dans le glossaire (cf. page 5).
- Dans ce rapport une consommation sera dite « modérée » si elle est inférieure aux seuils actuellement définis par l'OMS : moins de 21 verres par semaine chez l'homme et moins de 14 verres par semaine chez la femme.

SYNTHÈSE

AUGMENTATION DU RISQUE DE CANCERS

Depuis plusieurs décennies, les études épidémiologiques ont montré clairement que la consommation de boissons alcoolisées augmente, chez l'homme et la femme, le risque de cancers, dont certains sont fréquents en France.

La consommation de boissons alcoolisées augmente fortement le risque des cancers des voies aérodigestives supérieures* (VADS). Le niveau de preuve est jugé convaincant.

La consommation de boissons alcoolisées augmente le risque de cancer du foie, généralement après le développement d'une cirrhose alcoolique.

Les études récentes montrent également une association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein chez la femme, et le risque de cancer colorectal dans les deux sexes. Bien que l'augmentation du risque soit modeste, en raison de l'*incidence* très élevée de ces cancers en France, la prévention ciblée sur ce facteur de risque contribuerait également à réduire fortement l'incidence et la mortalité des cancers liés à l'alcool.

Pour d'autres types de cancers, le rôle potentiel de l'alcool est moins bien établi.

INTERACTION AVEC D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE

L'alcool interagit avec d'autres facteurs de risque. En particulier, dans le cas des cancers des VADS, l'alcool et le tabac ont des effets synergiques.

VARIABILITÉ DE RÉPONSE ET POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES

La sensibilité des individus aux effets de l'alcool dépend en partie de leur terrain génétique, en particulier des polymorphismes génétiques* pour les enzymes qui transforment l'éthanol en acétaldéhyde, puis l'acétaldéhyde en acétate.

RELATION DOSE-EFFET ET MODALITÉS DE CONSOMMATION

La littérature scientifique montre que le risque de cancers augmente de manière linéaire avec la dose d'éthanol apportée par les boissons alcoolisées, sans *effet de seuil*. Autrement dit, même une consommation modérée d'alcool augmente le risque de cancers.

L'examen des études dans leur ensemble montre que l'effet des boissons alcoolisées dépend principalement de la quantité d'alcool apportée et non du type de boisson.

PRINCIPAUX MÉCANISMES EN JEU

L'alcool agit par l'intermédiaire de divers mécanismes : génotoxicité* de son principal métabolite (l'acétaldéhyde), solvant des cancérogènes, production de radicaux libres* très réactifs, réactions inflammatoires, changement du métabolisme des folates*, modification des concentrations d'hormones sexuelles.

ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE

La consommation de boissons alcoolisées est la deuxième cause de mortalité par cancer évitable, après le tabac. Récemment, il a été estimé qu'en Europe près de 150 000 cas de cancers pouvaient être directement *attribuables* à l'alcool pour l'année 2002.

En France, l'incidence des cancers liés à l'alcool est très élevée : parmi les nouveaux cas de cancers estimés pour l'année 2000, on compte environ 24 000 cancers des VADS, 6 000 cancers du foie, 42 000 cancers du sein et 36 000 cancers colorectaux. L'incidence des cancers des VADS en France diminue dans la population masculine depuis le début des années quatre-vingt, mais elle reste très élevée par rapport au reste de l'Europe et est l'une des plus élevées au monde.

Bien que la consommation annuelle moyenne de boissons alcoolisées en France soit en diminution depuis les années soixante, elle reste encore l'une des plus élevée au monde (12,7 litres d'alcool pur par habitant âgé de plus de 15 ans). Environ 12 % des adultes (6 millions de personnes) déclarent consommer de l'alcool quotidiennement, et 4 % (2 millions de personnes) déclarent consommer au moins trois verres par jour. Parmi ces derniers, seulement une faible fraction des personnes est sensibilisée aux risques liés à l'alcool.

Il est donc important d'attirer l'attention des consommateurs de boissons alcoolisées (femmes et hommes) sur le risque de cancers lié à la consommation régulière d'alcool.

RECOMMANDATIONS

En matière de prévention des cancers, en l'absence de dose sans effet, la consommation régulière d'alcool n'est pas conseillée. Des actions d'information et de sensibilisation peuvent être renforcées : l'augmentation du risque étant significative même pour une consommation d'alcool modérée, avec un risque d'autant plus élevé que la consommation est élevée, il convient d'encourager les personnes ayant une consommation excessive à réduire les quantités consommées. De même, il convient d'encourager les personnes consommant régulièrement des boissons alcoolisées à réduire la fréquence de leur consommation. Dans l'état actuel des connaissances, il convient également de ne pas inciter les personnes abstinentes à une consommation régulière et modérée de boissons alcoolisées.

Des actions de dépistage ou de prise en charge (en cas de dépendance) peuvent être renforcées en partenariat avec les professionnels de santé.

Enfin, bien que la relation entre alcool et cancer ait été largement étudiée depuis une trentaine d'années, l'examen de la littérature scientifique fait apparaître des lacunes ou des pistes intéressantes qui méritent de faire l'objet de nouveaux programmes de recherche.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les cancers sont des maladies multifactorielles impliquant des facteurs individuels et des facteurs environnementaux au sens large. Le développement de ces maladies se déroule généralement sur une ou plusieurs décennies. Pour identifier les facteurs de risque ou de prévention il faut faire appel à différents types d'études. Les études épidémiologiques d'observation (*études cas-témoins, études de cohortes*) permettent d'établir des associations entre l'*incidence* des cancers et certains facteurs de risque. Les études expérimentales sur animaux ou cellules permettent de proposer des mécanismes biologiques plausibles. Pour les facteurs de risque (y compris l'alcool), pour des raisons éthiques, on ne peut entreprendre des études d'intervention chez l'Homme qui permettraient d'établir facilement la causalité entre le facteur étudié et le risque de cancers. Dans ce cas, la causalité est démontrée par le grand nombre et la cohérence des résultats des études cas-témoins et des études de cohortes, confortés par des mécanismes biologiques vérifiés. Selon les données disponibles, le niveau de preuve sera jugé convaincant, probable, possible ou insuffisant [WCRF, 1997].

Dans ce rapport, après un bref rappel sur le métabolisme de l'alcool, sont présentées de manière synthétique les données portant sur les relations entre consommation d'alcool et cancers en tenant compte de l'abondance de la littérature scientifique et des preuves disponibles. Seules les modifications de risque statistiquement significatives sont mentionnées. Un tableau présenté en annexe récapitule les résultats mentionnés dans le rapport avec indication des *intervalles de confiance*.

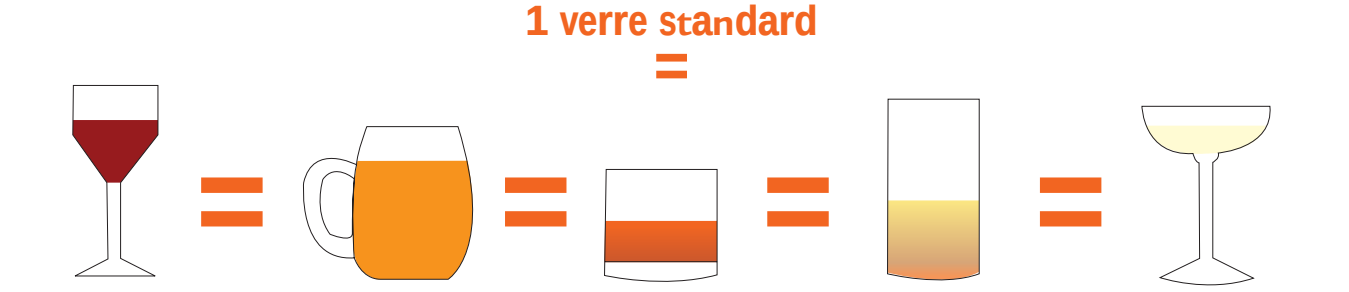
Nous aborderons en premier lieu les cancers pour lesquels l'alcool est un facteur de risque important et établi depuis longtemps (cancers des VADS et cancer du foie), ensuite les cancers pour lesquels les études récentes mettent en évidence une association avec la consommation d'alcool (cancer du sein et cancer colorectal) puis des cancers pour lesquels les données sont peu nombreuses et peu concluantes.

Nous indiquerons les enjeux de santé publique en mettant en lien l'incidence et la mortalité pour les cancers attribuables à l'alcool et la consommation actuelle des boissons alcoolisées en France.

Enfin nous présenterons les recommandations qu'il y a lieu de faire pour la prévention des cancers au regard des connaissances actuelles.

Dans le rapport, nous avons harmonisé les données de consommation d'alcool en les exprimant en grammes par jour, un verre standard correspondant à 10 g d'alcool environ (cf. figure 1).

FIGURE 1 : **VOLUMES DE BOISSONS ALCOOLISÉES ÉQUIVALANT À 10 G D'ALCOOL ENVIRON**



2. MÉTABOLISME DE L'ALCOOL ET POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES ASSOCIÉS

Lors de la consommation d'alcool, les muqueuses des voies digestives supérieures sont exposées à l'éthanol qui peut exercer localement des effets délétères (cf. page 21). Une fois absorbé par l'intestin grêle, l'éthanol est pris en charge principalement dans le foie par des enzymes* qui vont le transformer (cf. figure 2) :

- l'alcool déshydrogénase (ADH) transforme l'éthanol en acétaldéhyde ;
- le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), induit uniquement par une forte consommation d'éthanol, le transforme en acétaldéhyde et produit en parallèle des radicaux libres* (dérivés réactifs de l'oxygène) ;
- l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) détoxifie l'acétaldéhyde en le transformant en acétate, qui peut être converti en énergie.

Par ailleurs, l'éthanol peut être en partie métabolisé* par l'ADH gastrique ainsi que par les enzymes des bactéries présentes dans la bouche [Homann, 2000] et le côlon [Ferrier, 2006].

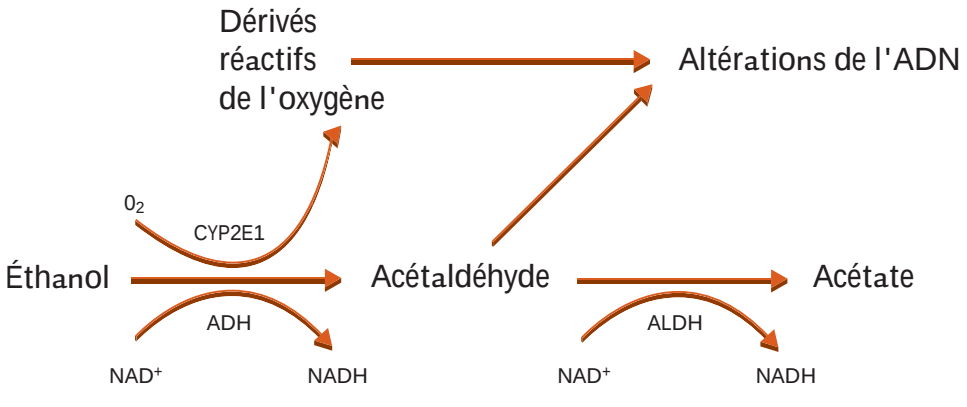
L'activité de l'ADH diminue avec l'âge, notamment chez les hommes. On sait par ailleurs, qu'après une consommation équivalente d'alcool, les femmes ont une concentration d'alcool dans le sang plus élevée que celle des hommes [Inserm, 2001]. Les mêmes effets délétères de l'alcool apparaissent donc pour une exposition plus faible chez les femmes que chez les hommes [Nolen-Hoeksema, 2004].

Le métabolisme de l'éthanol est important à prendre en considération en cancérogenèse. En effet, son principal métabolite, l'acétaldéhyde, ainsi que les dérivés réactifs de l'oxygène sont susceptibles d'induire des lésions de l'ADN. Si ces lésions ne sont pas réparées elles peuvent devenir le point de départ d'un processus de cancérogenèse [IARC, 1988 ; Seitz, 2001, Brooks, 2005]. L'acétaldéhyde est actuellement considéré comme cancérogène chez l'animal et « possiblement cancérogène » chez l'Homme [IARC, 1999].

Les gènes qui codent pour les enzymes responsables de la métabolisation de l'éthanol peuvent faire l'objet de polymorphismes. Certains polymorphismes génétiques bien documentés (cf. tableau 1) sont à l'origine d'enzymes ayant des niveaux d'activité différents.

Ces polymorphismes contribuent à la capacité des individus à métaboliser l'éthanol. Certains peuvent aussi influencer leur capacité à consommer des boissons alcoolisées et/ou à leur vulnérabilité aux effets de l'alcool [Quertemont, 2004].

FIGURE 2 : **PRINCIPALES VOIES IMPLIQUÉES DANS LE MÉTABOLISME HÉPATIQUE DE L'ÉTHANOL**



Ainsi, pour une consommation d'alcool équivalente, les porteurs de certains allèles* tels que *ADH1B*2, ADH1C*1, ALDH2*2 et CYP2E1 c2* sont probablement exposés à des concentrations d'acétaldéhyde plus fortes que les autres personnes. La fréquence de ces allèles varie d'une population à l'autre. Ils sont particulièrement prévalents dans les populations d'origine asiatique. La situation la mieux connue est celle

TABLEAU 1 : **POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES ASSOCIÉS AUX ENZYMES QUI MÉTABOLISENT L'ALCOOL**

Enzyme	Allèles humains	Ancienne nomenclature	Activité enzymatique	Fréquence par population	Référence
ADH1B	*ADH1B*1*	*ADH2*1*	Active		Bosron, 1986 ; Quertemont, 2004 ; Brennan, 2004b ; Coutelle, 1998
	ADH1B*2	***ADH2*2***	**Hyperactive** (x 43 / *ADH1B*1*)	Européenne 0-10 % Africaine 0-15 % Asiatique 10-90 %	
	*ADH1B*3*	*ADH2*3*	Hyperactive		
ADH1C	***ADH1C*1***	***ADH3*1***	**Hyperactive** (x 2,5 / *ADH1C*2*)	Européenne 45-70 % Africaine 75-90 % Asiatique 85-100 %	Bosron, 1986 ; Quertemont, 2004 ; Brennan, 2004b ; Coutelle, 1998
	*ADH1C*2*	*ADH3*2*	Active		
ALDH2	*ALDH2*1*		Active		Crabb, 1989 ; Brennan, 2004b
	ALDH2*2		**Inactive** (/ *ADLH2*1*)	Européenne 0-5 % Asiatique 0-35 %	
CYP2E1	*c1*		Active		Bouchardy, 2000 ; Hildesheim, 1997
	c2		**Hyperactive** (/ *CYP2E1 c1*)	Européenne 0-10 % Asiatique 20-25 %	

des Asiatiques qui ont une ALDH inactive : lorsque les porteurs de l'allèle *ALDH2*2* consomment de l'alcool, ils présentent très rapidement des signes d'intolérance : nausées, malaises, rougissement du visage etc. De ce fait, ces personnes diminuent généralement leur consommation d'alcool. Toutefois, si elles continuent malgré cela à consommer de l'alcool, les conséquences pour leur santé sont particulièrement importantes (cf. page 19).

Dans les études récentes analysant la relation entre consommation d'alcool et risque de cancers, l'influence des polymorphismes génétiques est de plus en plus souvent prise en considération. Toutefois, du fait d'une *prévalence* trop faible de certains variants et d'un nombre de cas de cancers correspondants trop restreint, les résultats ne sont pas toujours significatifs. C'est pourquoi, dans la suite de ce rapport, seules les données les plus argumentées seront développées.

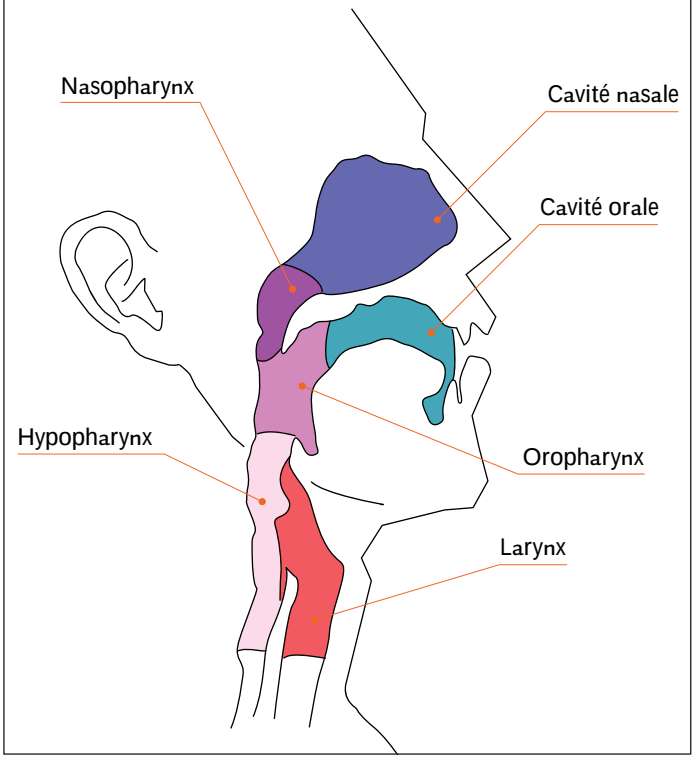
3. ALCOOL ET CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES (VADS)

DÉMONSTRATION DU RISQUE

L'association entre la consommation régulière de boissons alcoolisées et la survenue d'un cancer des VADS est jugée convaincante depuis longtemps [IARC, 1988 ; WCRF, 1997 ; OMS/FAO, 2003]. En effet de très nombreuses études ont fait l'objet de méta-analyses établissant un lien convaincant entre la consommation régulière d'alcool et la survenue d'un carcinome épidermoïde* des VADS, indépendamment de la consommation de tabac.

Certaines études ont été menées sur des populations traditionnellement abstinentes (Adventistes* et Mormons*) : le taux de cancer de la cavité buccale, du larynx ou de l'œsophage chez les Adventistes est très faible par rapport à une population non-Adventiste [Wynder, 1959] ; de même, le taux de cancer de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage ou du larynx chez les Mormons est plus faible comparé à celui des non-Mormons dans l'Utah [Lyon, 1980]. A l'opposé, le suivi longitudinal d'une population d'alcooliques a montré que le risque de survenue d'un cancer des VADS est trois à six fois plus élevé par rapport à la population générale [Adami, 1992].

FIGURE 3 : **LOCALISATION DES CANCERS DES VADS**

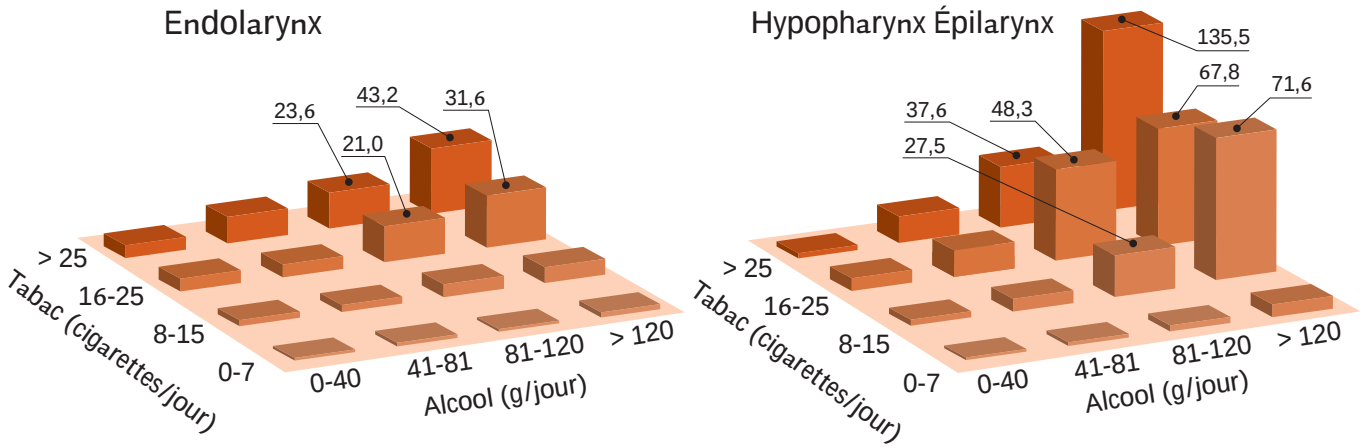


Les populations alcooliques étudiées consomment généralement du tabac, et le nombre de cas n'ayant réellement jamais fumé ni bu d'alcool est souvent faible [Altieri, 2005]. Il existe cependant un certain nombre d'études qui ont pu être menées sur des populations non-tabagiques [Burch, 1981 ; La Vecchia, 1989 ; Talamini, 1990 ; Ng, 1993 ; Fioretti, 1999 ; Castellsague, 1999 ; Bosetti, 2002]. La méta-analyse publiée par Zeka *et al* (2003) sur les cancers des VADS constate une augmentation du risque chez les non-fumeurs : le *risque relatif* estimé par l'*odds ratio* (OR) est faiblement augmenté pour les consommateurs de moins de 40 g/j (OR de 1,4 à 1,7 selon la localisation anatomique) par rapport à la population de référence (non-fumeur, non-buveur ; OR = 1) [Zeka, 2003]. Il est fortement augmenté pour les consommations supérieures à 40 g/j (OR de 4,2 à 12,6 selon la localisation). A titre d'exemple, pour les cancers de la cavité buccale, une étude cas-témoins chez les non-fumeurs montre un lien significatif avec la quantité d'alcool consommée pour la population masculine (OR = 2,4 pour une consommation inférieure à 30 g/j ; OR = 4,4, pour une consommation supérieure ou égale à 70 g/j) [Ng, 1993]. Pour les cancers de l'œsophage, une étude cas-témoins trouve un risque relatif estimé significativement plus élevé (OR = 5,7) chez les buveurs consommant plus de 120 g/j d'alcool par rapport aux non-buveurs [Castellsague, 1999].

Le risque de cancers lié à la consommation d'alcool varie en fonction de la localisation étudiée (cf. figure 3). La méta-analyse de Zeka *et al* (2003) indique, pour une quantité d'alcool donnée (> 40 g/j), un risque élevé de survenue d'un cancer pharyngé (OR = 12,6) ou oropharyngé (OR = 7,2) et moindre pour les localisations laryngées (OR = 4,5) ou œsophagiennes (OR = 4,2).

FIGURE 4 : **EFFET COMBINÉ DE L'ALCOOL ET DU TABAC SUR LE RISQUE RELATIF DE CANCER DU LARYNX [TUYNS, 1988]**

L'analyse statistique montre que l'augmentation importante du risque relatif pour la combinaison alcool-tabac suit un modèle multiplicatif et illustre la synergie entre ces deux facteurs de risque.



L'ordre est respecté quelle que soit la consommation de cigarettes, sauf chez les gros consommateurs de tabac (> 30 cigarettes/j) où le risque de survenue de cancer du larynx devient équivalent aux trois autres localisations (OR = 34,6) [Zeka, 2003]. Bagnardi observe des risques équivalents dans une large méta-analyse portant sur l'alcool et les cancers de toute localisation [Bagnardi, 2001]. L'étude cas-témoins plus récente portant sur les cancers buccopharyngés en Espagne [Castellsague, 2004] constate pour une consommation supérieure à 100 g/j, un risque plus élevé pour les cancers oropharyngés que pour les cancers de la cavité buccale. Concernant les cancers du larynx, de nombreuses études ont révélé un risque majoré pour l'épilarynx* [Tuyns, 1988 ; Falk, 1989 ; Maier, 1992 ; Muscat, 1992 ; Talamini, 2002 ; Menvielle, 2004]. Les différences observées par localisation s'expliquent sans doute par le fait que certains sites étudiés (hypopharynx, oropharynx, épilarynx) sont en contact direct avec l'éthanol ingéré [IARC, 1988 ; Altieri, 2005].

Dans le cas de l'œsophage, il existe deux formes de cancer : les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes*. Certaines études retrouvent un risque de survenue d'adénocarcinome de l'œsophage lié à la consommation d'alcool [Wu, 2001]. Les plus grosses études ne retrouvent plus cette association [D'Avanzo, 1994 ; De Stefani, 1998 ; Zaridze, 2000]. Il n'y a donc pas suffisamment de preuves concernant un lien éventuel entre l'adénocarcinome de l'œsophage et une consommation régulière d'alcool [Boffetta, 2006a].

INTERACTION AVEC D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Si l'augmentation du risque de cancer des VADS due à la seule consommation d'alcool est démontrée, l'augmentation du risque est encore plus forte lors d'une consommation conjointe d'alcool et de tabac. C'est pourquoi de nombreux auteurs ont étudié l'interaction entre ces deux facteurs de risque et en ont déduit qu'ils agissent en *synergie* [IARC, 1988 ; Blot, 1988 ; Choi, 1991 ; Gao, 1994 ; Hayes, 1999 ; Castellsague, 1999, Taylor, 2006]. En particulier, les études cas-témoins portant sur le cancer du larynx [Tuyns, 1988 ; cf. figure 4] ou le cancer de la cavité buccale [Castellsague, 2004] montrent que la combinaison alcool-tabac se traduit par une multiplication des risques. La méta-analyse récente de Zeka *et al* (2003)

confirme cette observation. Une analyse statistique approfondie des données provenant de trois études cas-témoins fournit une estimation quantitative de la synergie alcool-tabac et précise son importance selon les localisations : la synergie est considérablement plus élevée pour les cancers de l'hypopharynx et de l'épilarynx que pour les cancers de l'endolarynx ou de l'œsophage [Roy, 1998].

Par ailleurs, une étude cas-témoins portant sur des sujets italiens et suisses ayant une histoire familiale de cancer de l'œsophage montre que la combinaison alcool-tabac augmente dramatiquement le risque de ce cancer (OR = 107,0) [Garavello, 2005], montrant ainsi l'intérêt majeur de la prévention pour ces populations génétiquement à risque.

VARIABILITÉ DE RÉPONSE ET POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES

Le polymorphisme génétique de l'ALDH a fait l'objet de travaux concluants. Muto *et al* ont montré une prévalence significative de l'allèle inactif *ALDH2*2*, chez les patients ayant un cancer des VADS [Muto, 2000]. Une étude menée sur un groupe d'alcooliques japonais a montré que la fréquence de cet allèle inactif est significativement augmentée chez les alcooliques porteurs d'un cancer buccopharyngé, du larynx ou de l'œsophage, entre autres [Yokoyama, 1998].

De plus, la méta-analyse de Lewis *et al* (2005) et deux études récentes [Yang, 2005 ; Chen, 2006] portant sur le risque de cancer de l'œsophage en association avec le polymorphisme génétique de l'ALDH2 et la consommation d'alcool, dans diverses populations asiatiques, ont fourni des résultats homogènes. Chez les individus porteurs du génotype* *ALDH2*1/2*, caractérisé par une activité enzymatique résiduelle d'environ 6% par rapport au génotype *ALDH2*1/1* [Crabb, 1989], le risque de ce cancer est augmenté en cas de consommation d'alcool, qu'elle soit faible, modérée ou forte par rapport aux porteurs du génotype *ALDH2*1/1*. Quant au génotype *ALDH2*2/2*, son effet sur le risque de cancer en association avec la consommation d'alcool reste très peu étudié du fait de la faible prévalence de ce génotype et de la faible consommation d'alcool chez les porteurs du génotype.

Par ailleurs, trois études récentes suggèrent un rôle du polymorphisme *ADH1B*. Elles montrent un risque de cancer de l'œsophage accru, en cas de consommation d'alcool, pour les personnes portant le génotype *ADH1B*1/1* [Chen, 2006 ; Yokoyama, 2002 ; Boonyaphiphat, 2002].

En revanche, les données concernant le rôle des polymorphismes génétiques associés aux enzymes ADH1C et CYP2E1 sont actuellement peu nombreuses et contradictoires.

RELATION DOSE-EFFET ET MODALITÉS DE CONSOMMATION

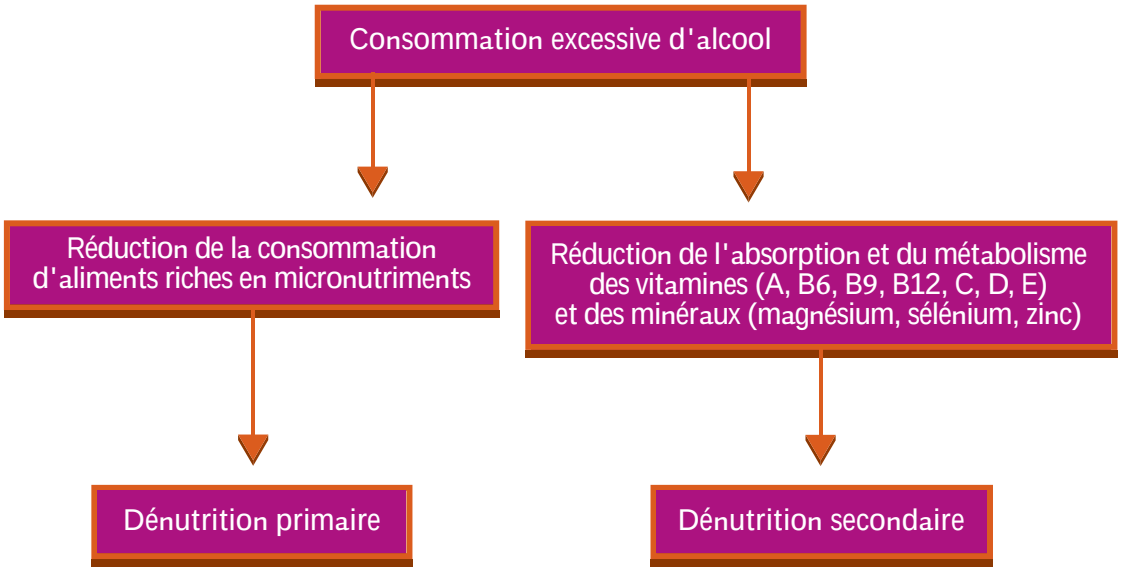
De nombreux travaux ont révélé un lien entre la quantité d'alcool consommée en moyenne par jour, l'ancienneté de la consommation et le risque de survenue d'un cancer des VADS [Tuyns, 1988 ; Maier, 1994 ; Gronbaek, 1998 ; Bagnardi, 2001]. La méta-analyse de Zeka *et al* (2003) retrouve une augmentation très nette du risque avec la quantité d'alcool consommée : selon la localisation, l'OR passe de 1,4-1,7 aux doses inférieures à 40 g/j à 4,2-12,6 aux doses supérieures à 40 g/j.

L'étude cas-témoins portant sur les cancers de la cavité buccale publiée par Castellsague *et al* apporte des informations précises sur la relation dose-effet [Castellsague, 2004]. Ainsi, par rapport aux non-buveurs, le risque est doublé chez ceux qui consomment 10 g/j (OR = 2), il est décuplé (OR = 10,6) pour les consommateurs de 50-60 g/j, il est de 13,7 pour les consommateurs de plus de 110 g/j. De même, une seconde étude cas-témoins multicentrique européenne récente (749 cas, 1 772 témoins) trouve des données similaires pour les cancers bucco-pharyngés [Altieri, 2004] : l'OR pour 30-40 g/j par rapport à une consommation inférieure à 20 g/j est égal à 2,1 et ne fait que croître avec la quantité consommée. Aucune étude ne mentionne un éventuel effet protecteur d'une faible consommation d'alcool ou un effet de seuil [Hill 2000, Bagnardi, 2001].

L'influence des différents types d'alcools consommés (vin, bière, spiritueux) a été évaluée, dès 1988, par un groupe d'experts internationaux [IARC, 1988] et encore examinée par la suite dans plusieurs études [Kabat,

FIGURE 5 : **CONSÉQUENCES NUTRITIONNELLES DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL EN EXCÈS**

La consommation excessive d'alcool est associée à une réduction significative des consommations d'aliments riches en micronutriments, qui entraîne une dénutrition chronique primaire [Seitz, 1998 ; Lieber 2000 ; Lieber, 2003]. Elle induit également une dénutrition secondaire car elle altère l'absorption et le métabolisme d'un certain nombre de vitamines et de minéraux susceptibles de jouer un rôle protecteur dans la cancérogenèse [Leo, 1999 ; Maillot, 2001 ; Voigt, 2005 ; Boffetta, 2006a ; Marshall, 2006]



1989 ; Barra, 1990 ; Mashberg, 1993 ; Gronbaek, 1998 ; Doll, 1999 ; Bosetti, 2000 ; Castellsague, 2004 ; Altieri, 2004]. L'étude cas-témoins suisse et italienne (749 cas de cancers bucco-pharyngés et 1 772 témoins ; population majoritairement consommatrice de vin) montre que l'augmentation du risque avec une consommation croissante d'alcool est similaire, que l'apport d'alcool se fasse uniquement par le vin ou par une consommation composite (plusieurs types de boissons alcoolisées) [Altieri, 2004]. L'étude cas-témoins récente portant sur les cancers de la cavité buccale dans une population espagnole (375 cas, 375 témoins) retrouve un risque significativement augmenté chez les consommateurs de vin (OR buveurs de vin vs non-buveurs = 2,7) et accru chez les consommateurs de spiritueux (OR buveurs de spiritueux vs non-buveurs = 7,3) [Castellsague, 2004]. Certaines boissons ont été davantage suspectées de véhiculer des composants cancérogènes. C'est le cas de certaines bières et whisky comprenant des nitrosamines [IARC, 1988], de certains types de whisky incluant des hydrocarbures aromatiques polycycliques très cancérogènes [Kleinjans, 1996] et des calvados contenant de grandes quantités d'acétaldéhyde [Salaspuro, 2003]. En résumé, l'analyse par type de boisson révèle davantage l'effet de la boisson la plus consommée dans la population étudiée qu'un risque accru pour telle ou telle boisson alcoolisée, le recueil de données dans ce domaine étant parfois hasardeux [Brennan, 2004a ; Bofetta, 2006a].

Une étude cas-témoins récente révèle une augmentation du risque des cancers des VADS plus élevée lorsque la consommation d'alcool a lieu entre les repas par rapport à la consommation pendant les repas [Dal Maso, 2002].

Peu d'études ont examiné l'influence de la durée de consommation sur le risque de cancers des VADS. Par exemple, l'étude de Castellsague *et al* (2004), indique que c'est à partir de 20 ans que l'augmentation de risque de cancer de la bouche devient significative. Une autre étude, portant sur le cancer de l'œso-

phage [Castellsague, 1999], et prenant en compte la quantité d'alcool consommée, montre que la durée de consommation n'a pas d'influence significative. Une étude française concernant également le cancer de l'œsophage suggère que pour une consommation cumulée équivalente, une consommation élevée d'alcool sur une courte période augmenterait davantage le risque qu'une consommation plus faible sur une plus longue période [Launoy, 1997].

Le risque de cancers décroît après l'arrêt d'une consommation excessive d'alcool, comme le révèlent certains travaux, ajustés sur la consommation d'alcool préalable : le risque de cancers des anciens buveurs diminue à partir de trois ans d'abstinence et devient proche de celui de la population abstinente au-delà de la quatorzième année de sevrage, selon l'étude cas-témoins de Castellsague *et al* (2004) portant sur le cancer buccal, et pour un arrêt supérieur à 20 ans, selon l'étude cas-témoins d'Altieri *et al* (2002) portant sur le cancer du larynx.

En revanche, la poursuite d'une consommation excessive d'alcool peut avoir des répercussions majeures sur le pronostic de cancer des VADS, sur le délai de prise en charge ainsi que sur le choix thérapeutique et son efficacité. En effet, des travaux rétrospectifs mettent en évidence un taux plus élevé de tumeurs avancées des VADS (stades III et IV) chez les consommateurs de plus de 40 g d'alcool/j [Trigg, 2000 ; Brouha, 2002]. De même, une revue de 933 cas de cancers laryngés révèle que par rapport aux patients fumeurs et/ou buveurs, les patients sans passé de consommations excessives d'alcool et de tabac sont en moyenne de 10 ans plus âgés au diagnostic, pris en charge pour une tumeur localement moins avancée et avec une meilleure survie [Agudelo, 1997]. La consommation d'alcool en excès est également une source majeure de comorbidité qui influence le pronostic [Deleyiannis, 1996 ; Ribeiro, 2000 ; Hall, 2000 ; Park, 2006]. En particulier, la consommation d'alcool en excès induit une altération du statut nutritionnel (figure 5).

Par ailleurs, une *étude de cohorte* américaine récente montre l'effet de la poursuite de la consommation d'alcool après le diagnostic, indépendamment de l'effet du tabac, sur l'apparition d'un second cancer primaire [Do, 2003]. Une étude multicentrique européenne (Suisse, Italie et Espagne) observe que la consommation d'alcool (> 80 g/j) augmente le risque de second cancer primaire des VADS chez les hommes d'un facteur trois [Dikshit, 2005]. Le risque de deuxième cancer synchrone semble également augmenter avec la quantité d'alcool consommée [Hsairi, 1989].

MÉCANISMES D'ACTION PLAUSIBLES

Divers travaux réalisés chez le rat suggèrent qu'une exposition chronique à l'alcool induit une atrophie de la muqueuse buccale ou œsophagienne associée à une prolifération cellulaire compensatrice [Mascres, 1984 ; Müller, 1983 ; Maier, 1994]. Des travaux effectués sur de la muqueuse buccopharyngée humaine post-mortem retrouvent également une atrophie [Valentine, 1985]. Des études portant sur la perméabilité de la muqueuse de la cavité buccale suggèrent que l'éthanol augmente la perméabilité de la muqueuse aux cancérogènes, en fonction de la concentration en éthanol [Squier, 1986 ; Du, 2000 ; Howie, 2001]. Par exemple, Du *et al* (2000) ont montré sur un modèle porcin que l'éthanol à 25 %, seul ou en présence de nicotine, augmente la perméabilité de la muqueuse buccale à la N-nitrosonornicotine (cancérogène du tabac).

En plus de son action locale directe sur la muqueuse, l'alcool a sans doute également une action indirecte. Maier a montré sur un modèle animal soumis à une consommation d'alcool en excès, une diminution du flux salivaire, probablement due à une atrophie des glandes salivaires [Maier, 1988]. Or, des travaux suggèrent que la diminution du flux salivaire diminue le drainage des impuretés déposées sur la muqueuse, favorisant ainsi l'exposition à des agents cancérogènes [Simanowski, 1995].

D'autres travaux récents ont pu documenter la production locale d'acétaldéhyde, métabolite majeur de l'éthanol (cf. figure 1), dont l'effet cancérogène est reconnu [IARC, 1988]. En effet, il a été observé une production d'acétaldéhyde par la flore microbienne contenue dans la salive en présence d'alcool avec un effet seuil (> 40 g d'alcool/j), ainsi qu'une augmen-

tation de cette production en cas d'association alcool-tabac, sans effet de seuil et suivant une courbe linéaire pour la consommation de tabac [Homann, 1997 ; Homann, 2000]. Il est donc possible que l'action cancérogène de l'éthanol provienne de l'acétaldéhyde produit localement sous l'action de la flore microbienne. Ces travaux suggèrent également une explication biologique à l'effet synergique alcool-tabac.

4. ALCOOL ET CANCER DU FOIE

DÉMONSTRATION DU RISQUE

La consommation d'alcool est reconnue comme facteur de risque majeur pour les maladies chroniques hépatiques, notamment le cancer primaire du foie [IARC, 1988 ; WCRF, 1997 ; OMS/FAO, 2003]. Il a été estimé que 32 % et 45 % des cas de cancer du foie sont attribuables à la consommation chronique et élevée d'alcool aux Etats-Unis et en Italie [Hassan, 2002 ; Donato, 2002]. Globalement, les études cas-témoins montrent que chez les buveurs le risque de cancer du foie est augmenté d'un facteur 2 environ par rapport aux abstinents [Morgan, 2004]. Notons toutefois que certaines études cas-témoins ont observé une augmentation du risque de cancer hépatique pouvant atteindre un facteur 4,5 à 7,3 pour une consommation supérieure ou égale à 80 g/j [Hassan, 2002 ; Tagger, 1999].

INTERACTION AVEC D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Dans les pays à faible prévalence des virus VHB et VHC (France et Etats-Unis), le facteur de risque majeur pour le cancer du foie est la consommation d'alcool [Donato, 2002 ; Hassan, 2002].

Plusieurs facteurs de risque semblent interagir avec l'alcool. Quelques études épidémiologiques suggèrent un effet synergique du tabagisme et de la consommation d'alcool sur le risque de cancer du foie mais ces résultats restent à confirmer [Mukaiya, 1998 ; Kuper, 2000]. Par ailleurs, il a été observé que d'autres facteurs, tels qu'une exposition professionnelle au chlorure de vinyle [Mastrangelo, 2004] ou une exposition environnementale à l'aflatoxine B1 [Bulatao-Jayme, 1982], exercent un effet synergique avec la consommation d'alcool. De plus, les personnes infectées par les virus VHB et VHC, diabétiques ou porteuses d'une autre maladie hépatique ou d'hémochromatose* ont un risque plus élevé de développer un cancer du foie [Voigt, 2005 ; Pöschl, 2004a].

VARIABILITÉ DE RÉPONSE ET POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES

Les effets toxiques de l'acétaldéhyde vis-à-vis du foie dépendent de l'exposition des hépatocytes*. Celle-ci sera d'autant plus élevée que la transformation de l'éthanol en acétaldéhyde par l'ADH et/ou le CYP2E1 sera élevée et que la métabolisation de l'acétaldéhyde en acétate par l'ALDH sera faible (cf. figure 2).

Par conséquent, des études sur les polymorphismes des gènes codant pour ces enzymes de métabolisation de l'alcool, en relation avec la consommation d'alcool et le risque de cancer hépatique ont récemment été menées. Dans ce cadre, jusqu'à présent, le polymorphisme *CYP2E1* a été le plus étudié mais les résultats ne sont pas concluants car contradictoires : sur quatre études deux sont en faveur d'une absence d'effet [Wong, 2000 ; Munaka, 2003] : une montre, dans le cas d'une consommation d'alcool habituelle, un risque significativement plus élevé chez les porteurs des génotypes *c1/c2* et *c2/c2* par rapport aux porteurs du génotype *c1/c1* [Lee, 1997] ; et une montre l'opposé [Yu, 1995a].

Concernant les polymorphismes de l'ADH et de l'ALDH2, les données sont insuffisantes, voire contradictoires.

RELATION DOSE-EFFET ET MODALITÉS DE CONSOMMATION

Il existe un effet dose-réponse de la consommation d'alcool sur le risque de cancer du foie. Le risque est augmenté d'un facteur 1,2, 1,4 et 1,8 pour des consommations de 25, 50 et 100 g/j respectivement [Bagnardi 2001, Corrao, 2004]. D'après ces méta-analyses, qui portent à la fois sur des études cas-témoins et études de cohorte, la relation entre consommation d'alcool et risque de cancer du foie est linéaire et une dose d'alcool de 25 g/j augmente aussi significativement le risque.

Si de nombreuses études sont disponibles concernant l'effet de l'alcool sur le risque de cancer du foie, il en existe peu qui s'intéressent spécifiquement à un type de boisson. Dans une étude portant sur de fortes consommations (plus de 80 g/j) il a été observé un effet similaire chez ceux qui consomment préférentiellement des liqueurs et ceux qui consomment préférentiellement des bières [Hassan, 2002].

En revanche, on a peu d'informations sur l'influence de la durée de consommation d'alcool proprement

dite sur le risque de cancer du foie. L'étude cas-témoins de Donato *et al* (2002) montre, qu'après *ajustement* sur la quantité d'alcool consommée, la durée de consommation et l'âge de commencement n'ont pas d'effet significatif sur le risque de cancer du foie. Par ailleurs, ces auteurs ont observé que les anciens buveurs conservent un risque élevé de cancer du foie pendant une période de 10 ans : cette observation est vraisemblablement liée au fait qu'un grand nombre de buveurs arrêtent de consommer de l'alcool lorsque les premiers symptômes de pathologie hépatique apparaissent.

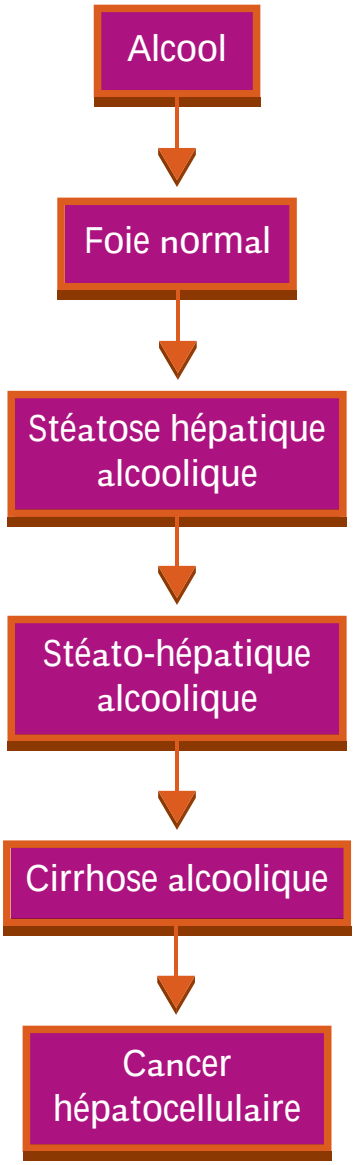
De même que pour les cancers des VADS, la consommation élevée d'alcool est un facteur de mauvais pronostic pour le cancer du foie [Park, 2006].

MÉCANISMES D'ACTION PLAUSIBLES

Pour les populations à faible prévalence d'infection par les virus VHC et VHB, le mécanisme biologique majeur avancé est que la consommation d'alcool favorise le développement d'une cirrhose* hépatique (figure 6).

Aux Etats-Unis et en Europe, 80 à 90 % des cancers du foie se développent dans des foies cirrhotiques [Voigt, 2005]. On sait que le temps nécessaire pour que se développe une cirrhose est d'environ 20 à 25 ans et que, chez un cirrhotique, le risque de développer un cancer hépatique à cinq ans est de 15 à 20 % [Inserm, 2001]. Une consommation d'alcool élevée (100 g/j) augmente le risque de cirrhose hépatique d'un facteur 27 [Corrao, 2004]. La cirrhose alcoolique est généralement précédée d'une stéatose* puis d'une stéato-hépatite*.

FIGURE 6 : **DÉVELOPPEMENT DES PATHOLOGIES HÉPATIQUES LIÉES À LA CONSOMMATION ABUSIVE ET CHRONIQUE D'ALCOOL [SEITZ, 2006]**



Dernièrement, des travaux ont suggéré une autre origine de la cirrhose hépatique : une partie de l'alcool est métabolisé dans le côlon par la flore intestinale en acétaldéhyde. L'acétaldéhyde provoquerait localement une fragilisation de la paroi du côlon propice au passage dans le sang de toxines bactériennes responsables de l'induction d'une atteinte hépatique [Ferrier, 2006].

Quoi qu'il en soit, plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets cancérogènes de l'alcool au niveau hépatique (cf. figure 1) :

- C'est principalement dans le foie qu'a lieu le métabolisme de l'éthanol en acétaldéhyde, métabolite capable de former des adduits à l'ADN et d'initier le processus de cancérogenèse. Dans le foie, l'acétaldéhyde se lie également aux protéines intracellulaires, ce qui résulte en des altérations morphologiques et fonctionnelles des cellules susceptibles d'induire une réponse inflammatoire chronique (pouvant conduire à une hépatite) [Seitz, 2006].
- La métabolisation de l'éthanol implique aussi le CYP2E1, cytochrome abondant dans le foie. Globalement, on estime que CYP2E1 est induit après l'ingestion de 40 g d'alcool /j [Oneta, 2002]. Chez l'Homme, l'induction de CYP2E1 a pour conséquence une augmentation de la production d'espèces oxygénées réactives responsables d'une peroxydation lipidique [Aleynik, 1998] et de lésions de l'ADN [Frank, 2004].
- Des études expérimentales chez l'animal ont montré que l'alcool affecte dans le foie des mécanismes

protecteurs importants dans les étapes précoces de la cancérogenèse : il diminue les défenses anti-oxydantes capables de neutraliser les radicaux libres (taux de glutathion et d'alpha-tocophérol, activités de la superoxyde dismutase et de la glutathione peroxydase) et le système de réparation de l'ADN qui permet, entre autres, d'éliminer les adduits à l'ADN [Seitz, 2006].

- La consommation d'alcool induit chez l'Homme une déficience en folates* et vitamines B6 et B12. Ces déficits résultent en une altération de la synthèse et aussi de la méthylation de l'ADN, impliquée dans le contrôle de l'expression des gènes [Voigt, 2005] (cf. figure 7).
- Enfin, il existe une relation inverse entre le risque de cancer du foie et les taux d'acide rétinoïque (métabolite de la vitamine A ou rétinol), qui intervient dans le contrôle de la multiplication des cellules hépatiques [Yu, 1995b ; Yu, 1999] chez l'Homme. On observe la diminution des concentrations en rétinol dans le sérum et le foie des sujets alcooliques [Leo, 1982]. Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer l'effet de l'alcool dans le foie : 1) il augmente le catabolisme du rétinol et de l'acide rétinoïque, 2) il augmente la mobilisation du rétinol par les autres organes, 3) c'est un inhibiteur compétitif de l'oxydation du rétinol en acide rétinoïque dans le foie ainsi que dans d'autres tissus [Pöschl, 2004b].

5. ALCOOL ET CANCER DU SEIN

DÉMONSTRATION DU RISQUE

L'établissement de la relation entre consommation d'alcool et cancer du sein a beaucoup progressé ces dernières années. En effet, diverses études ont observé une association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein chez la femme se traduisant par une augmentation du risque de 30 % pour une consommation quotidienne de trois verres d'alcool [Key, 2006]. Cette association est confirmée par les études récentes [Feigelson, 2001 ; Horn-Ross, 2002 ; Horn-Ross, 2004 ; Mattisson, 2004 ; McDonald, 2004 ; Tamimi, 2005 ; Terry, 2006], ainsi que par diverses méta-analyses [Ellison, 2001 ; Hamajima, 2002 ; Shi, 2004 ; Key, 2006]. Shi et Copas (2004) ont fait une analyse critique des méta-analyses et considéré que le risque est surestimé, cependant leurs arguments sont réfutés par la méta-analyse de Key *et al* (2006), qui inclut 98 études cas-témoins et prospectives.

INTERACTION AVEC D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE

La méta-analyse du « Collaborative group on hormonal factors in breast cancer » [Hamajima, 2002] a montré qu'il n'y pas d'interaction entre l'alcool et le tabac (le tabac seul n'augmente pas non plus le risque de cancer du sein).

En revanche, pour certaines sous-populations, le risque associé à la consommation d'alcool est plus élevé : âge supérieur à 50 ans, post-ménopause, maladie bénigne du sein, ou dans le cas de tumeurs présentant des récepteurs aux œstrogènes ou de tumeurs avancées/invasives [Horn-Ross, 2004 ; McDonald, 2004 ; Terry, 2006].

VARIABILITÉ DE RÉPONSE ET POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES

Dans le cas du cancer du sein, l'influence des polymorphismes génétiques de l'ADH, l'ALDH et le CYP2E1 en relation avec la consommation d'alcool commence depuis peu a être étudiée et les résultats sont encore insuffisants.

RELATION DOSE-EFFET ET MODALITÉS DE CONSOMMATION

Pour le cancer du sein chez la femme, il est observé une relation linéaire à partir de 10 g d'alcool/j, avec une augmentation modeste du risque d'environ 10 % par 10 g d'alcool supplémentaires consommés [Key, 2006]. Cependant, d'après certaines études et la connaissance du mécanisme, il est considéré qu'il s'agit d'un chiffre moyen, majoré pour certaines sous-populations de femmes et minoré pour les femmes présentant d'autres facteurs de risque (voir ci-dessus).

Les études disponibles ne montrent pas d'effet spécifique d'un type de boisson alcoolisée. C'est l'alcool lui-même qui est en jeu [IARC, 1988 ; Richardson, 1989 ; Ellison, 2001 ; Inserm, 2001].

L'influence de la durée de consommation est encore difficile à cerner : une étude montre que le risque est doublé pour une consommation tout au long de la vie chez les femmes ayant un indice* de masse corporelle normal (IMC < 25) [Terry, 2006]. À l'inverse d'autres études observent un effet maximum pour la consommation récente [McDonald, 2004 ; Tjonneland, 2007].

De même, les données sur l'influence du moment de consommation sont encore peu nombreuses : une étude montre des risques attribuables différents aux Etats-Unis (1,6 %) et en Grande-Bretagne (6 %), la différence de type de consommation est invoquée mais sans détails [Key, 2006].

MÉCANISMES D'ACTION PLAUSIBLES

Certains mécanismes communs à d'autres types de cancer peuvent être envisagés : l'alcool pourrait agir comme solvant des substances cancérogènes, inducteur des gènes du métabolisme des xénobiotiques (gènes CYP), inducteur de la production d'espèces réactives de l'oxygène, ou perturbateur des défenses immunitaires [Inserm, 2001].

Plus spécifiquement, au niveau du sein, l'alcool pourrait exercer son effet sur les phases de croissance tumorale et de progression tumorale via l'augmentation d'hormones sexuelles circulantes [Dorgan, 2001 ; Maskarinec, 2006 ; Rinaldi, 2006], en liaison avec une altération du métabolisme hépatique, et une interaction avec les folates [Rohan, 2000 ; Negri, 2000 ; Gerber, 2003 ; Baglietto, 2005].

Récemment, une association entre la consommation d'alcool et la densité mammaire suivie par mammographie a été mentionnée. Par ailleurs, l'alcool augmente la synthèse des facteurs de croissance insulin growth factor* (IGF), ce qui suggère que les effets de l'alcool sur la promotion et la progression tumorales seraient liés à l'augmentation de la synthèse d'IGF [Key, 2006].

6. ALCOOL ET CANCER COLORECTAL

DÉMONSTRATION DU RISQUE

La méta-analyse de Longenecker *et al* (1990) concluait à un risque faible de cancer colorectal associé à la consommation d'alcool, en émettant des réserves sur la réalité d'une relation de cause à effet. Par la suite, la méta-analyse de Cho *et al* (2004) a répertorié les études plus récentes et constaté que sur 18 études portant sur le cancer du rectum, 12 observaient un risque augmenté et 6 pas d'association ; pour le côlon les chiffres correspondants étaient 10 et 9. La méta-analyse a été basée sur huit études prospectives conduites selon une méthodologie valide dans cinq pays (USA, Canada, Finlande, Suède, Pays-Bas). En indiquant les limites de l'étude, les auteurs concluent à une augmentation modeste du risque de cancer colorectal, essentiellement chez les forts consommateurs de boissons alcoolisées. Par rapport aux non-buveurs, le risque de cancer colorectal est augmenté de 23 % pour les consommateurs de 30 g d'alcool/j et de 41 % pour 45 g d'alcool/j. Le risque attribuable a été estimé à 0,9 % pour les femmes et 5 % pour les hommes.

Les zones géographiques où les études sont conduites seraient à l'origine d'une hétérogénéité inter-études. En effet, une revue des études ciblant la population japonaise indique une association plus forte que pour les populations occidentales [Mizoue, 2006]. Récemment, une méta-analyse portant sur 16 études prospectives a confirmé cette observation [Moskal, 2006]. En outre, elle a permis de montrer que la consommation élevée d'alcool est significativement associée à une augmentation du risque de cancer du côlon (risque relatif RR = 1,5) et de cancer du rectum (RR = 1,6).

INTERACTION AVEC D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Il a été estimé qu'environ 80 % des cancers colorectaux chez l'Homme suivent une séquence « adénome* → cancer » [Bedenne, 1992]. Une étude cas-témoins française, a montré que le tabac est un facteur de risque de petits adénomes et l'alcool un facteur de risque de gros adénomes. Quand les patients présentant un gros adénome sont comparés aux témoins indemnes d'adénome, l'alcool et le tabac apparaissent comme des facteurs indépendants pour le risque de gros adénomes. Le risque combiné chez les forts consommateurs d'alcool (> 60 g/j) et de tabac est 8,6 fois plus élevé que celui des non-fumeurs buvant moins de 10 g d'alcool/j [Boutron, 1995].

VARIABILITÉ DE RÉPONSE ET POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES

Des variations de risque liées soit à l'histoire de la cancérogenèse colorectale, soit au contexte génétique et/ou environnemental peuvent expliquer en grande partie l'apparente hétérogénéité de certains résultats.

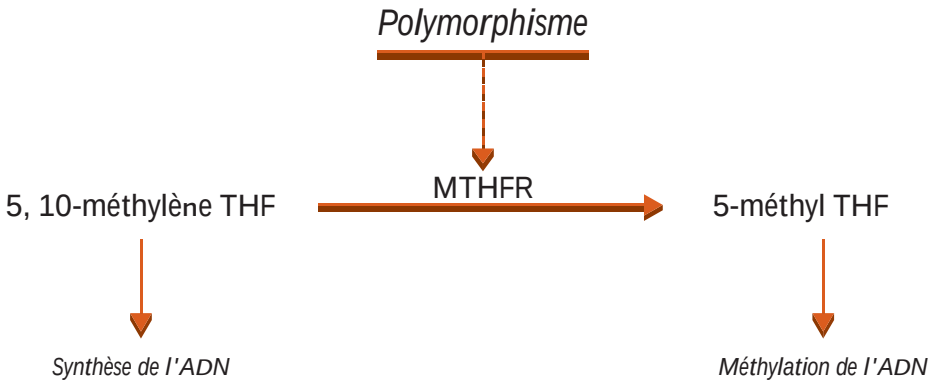
Les études portant à la fois sur les polymorphismes des enzymes de métabolisation de l'alcool, la consommation d'alcool et le risque de cancer colorectal sont pour l'instant très peu nombreuses.

Par ailleurs, on a constaté que le risque de cancer du côlon était augmenté dans le cas de déficit en folates [Ma, 1997]. De plus, le polymorphisme génétique de l'enzyme méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR, enzyme métabolisant les folates qui est importante dans la synthèse de l'ADN et sa méthylation, cf. figure 7) pourrait également jouer un rôle [Matsuo, 2005 ; Wang, 2006].

En effet, les génotypes hétérozygote (CT) et homozygote (TT) sont caractérisés par une activité enzymatique réduite correspondant respectivement à 65 % et 30 % du génotype CC [Frosst, 1995]. Actuellement, neuf études portant sur le polymorphisme MTHFR 677, en relation avec la consommation d'alcool et le risque de cancer colorectal ont été répertoriées. Elles portent sur des populations africaines, américaines (Etats-Unis), asiatiques et européennes pour lesquelles la fréquence de l'allèle T est respectivement comprise entre 0 et 30 %, 10 et 40 %, 15 et 45 %, et 15 et 55 % [Botto, 2000 ; Chango, 2000]. Cinq études montrent, dans le cas d'une consommation d'alcool faible ou modérée, un risque de cancer significativement plus faible chez les porteurs du génotype TT par rapport aux porteurs du génotype CC ou CT. Parmi ces dernières études, deux suggè-

FIGURE 7 : **RÔLE DE LA MÉTHYLÈNE TÉTRAHYDROFOLATE RÉDUCTASE (MTHFR)**

Cette enzyme détermine la disponibilité des folates pour la synthèse de l'ADN (nécessaire à la multiplication des cellules) ou pour la méthylation de l'ADN (impliquée dans le contrôle de l'expression des gènes).



rent que l'effet protecteur du génotype TT dépend du statut en folates des individus, et n'est révélé que lorsque ce statut est satisfaisant [Matsuo, 2005 ; Slattery, 1999]. L'hypothèse d'un effet protecteur du génotype TT chez les consommateurs d'alcool reste donc à confirmer.

RELATION DOSE-EFFET ET MODALITÉS DE CONSOMMATION

Dans la méta-analyse de Cho *et al* (2004) la relation est linéaire (test de tendance significatif), mais le risque apparaît significativement pour une consommation de 30 g d'alcool/j, en comparaison avec des non-buveurs. La méta-analyse de Moskal *et al* (2006), trouve une augmentation du risque de 15 % par 100 g d'alcool supplémentaires par semaine (soit une augmentation d'environ un verre et demi par jour). De même, récemment, l'étude EPIC, portant sur près de 1 500 cas de cancers colorectaux, a montré à partir des données de consommation totale (sur toute la vie) ou de consommation à l'inclusion une augmentation de 8 % et 9 % respectivement des cancers colorectaux par 15 g d'alcool/j supplémentaires [Ferrari, 2007].

Les études ne mettent pas en évidence d'influence du type de boisson, ni de la durée de consommation. En particulier, à partir des données de consommation à l'inclusion, l'étude EPIC ne trouve pas de différence significative entre les risques de cancer colorectal estimés pour la bière et pour le vin [Ferrari, 2007].

MÉCANISMES D'ACTION PLAUSIBLES

Boutron *et al* (1995) ont observé une plus forte association de la consommation d'alcool avec la présence de gros adénomes qu'avec la présence de cancer. Il semble donc que l'alcool agisse plutôt sur les stades précoces [Boutron, 1995 ; Leuratti, 2002].

Les mécanismes plausibles impliqueraient soit l'effet mutagène de l'acétaldéhyde (cf. figure 1) soit l'effet de l'alcool sur le métabolisme des folates (cf. figure 7) [Giovanucci, 2004].

L'influence de la consommation d'alcool sur les altérations de l'ADN de la muqueuse colorectale a été confirmée récemment par l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte anglaise d'EPIC [1] (144 sujets présentant des polypes et petits adénomes, 144 témoins). Cette étude a mis en évidence la présence d'adduits* à l'ADN à différents niveaux dans la muqueuse colorectale et montré que celle-ci est plus fréquente chez les porteurs d'adénomes et significativement corrélée à la consommation d'alcool chez l'Homme [Leuratti, 2002].

1. European prospective study into cancer and nutrition

7. ALCOOL ET AUTRES CANCERS

Pour la relation entre alcool et risque de cancer, les données qui concernent les localisations autres que celles précédemment évoquées sont peu nombreuses et doivent être considérées comme préliminaires. Les résultats disponibles sont généralement controversés ou à confirmer (cf. tableau 2).

L'abus d'alcool (>50 g/j) semblerait être un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints d'un cancer du poumon, indépendamment d'autres facteurs, dont le tabac [Paull, 2005].

TABLEAU 2 : **ILLUSTRATION DES RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DISPONIBLES ACTUELLEMENT POUR DIVERSES LOCALISATIONS DE CANCERS**

Localisation	Observation	Type d'étude
Poumon	Chez les fumeurs, association non significative ; chez les hommes non-fumeurs, augmentation significative du risque à partir de 15 g d'alcool/j, mais facteurs confondants à vérifier (tabagisme passif)	Méta-analyse de sept études prospectives [Freudenheim, 2005] Revues [Korte, 2002 ; Marshall, 2006]
Estomac	Résultats controversés	Revues [Salaspuro, 2003 ; Boffetta, 2006 ; Marshall, 2006]
Pancréas	Résultats controversés	Revues[Go, 2005 ; Boffetta, 2006a ; Marshall, 2006]
Endomètre	Globalement : pas d'association. Nombre de cas limités et facteurs confondants à vérifier	Revue [Bandera, 2003]
Ovaire	Pas d'association	Méta-analyse de 10 études prospectives [Genkinger, 2006]
Prostate	Globalement : jusqu'à 30 g/j pas d'association ; chez les gros consommateurs, augmentation possible du risque (à confirmer)	Revues [Dennis, 2001 ; Marshall, 2006]
Thyroïde	Pas d'association (diminution de risque qui disparaît après ajustement sur le facteur tabac)	Méta-analyse de 14 études cas-témoins conduites aux États-Unis, en Europe et en Asie [Mack, 2003]
Lymphome non-Hodgkinien	Diminution possible chez les buveurs par rapport aux non-buveurs, mais facteurs confondants à vérifier	Méta-analyse de neuf études cas-témoins des États-Unis et d'Europe [Morton, 2005]
Vessie, Rein	Données insuffisantes	Revue [Boffetta, 2006]

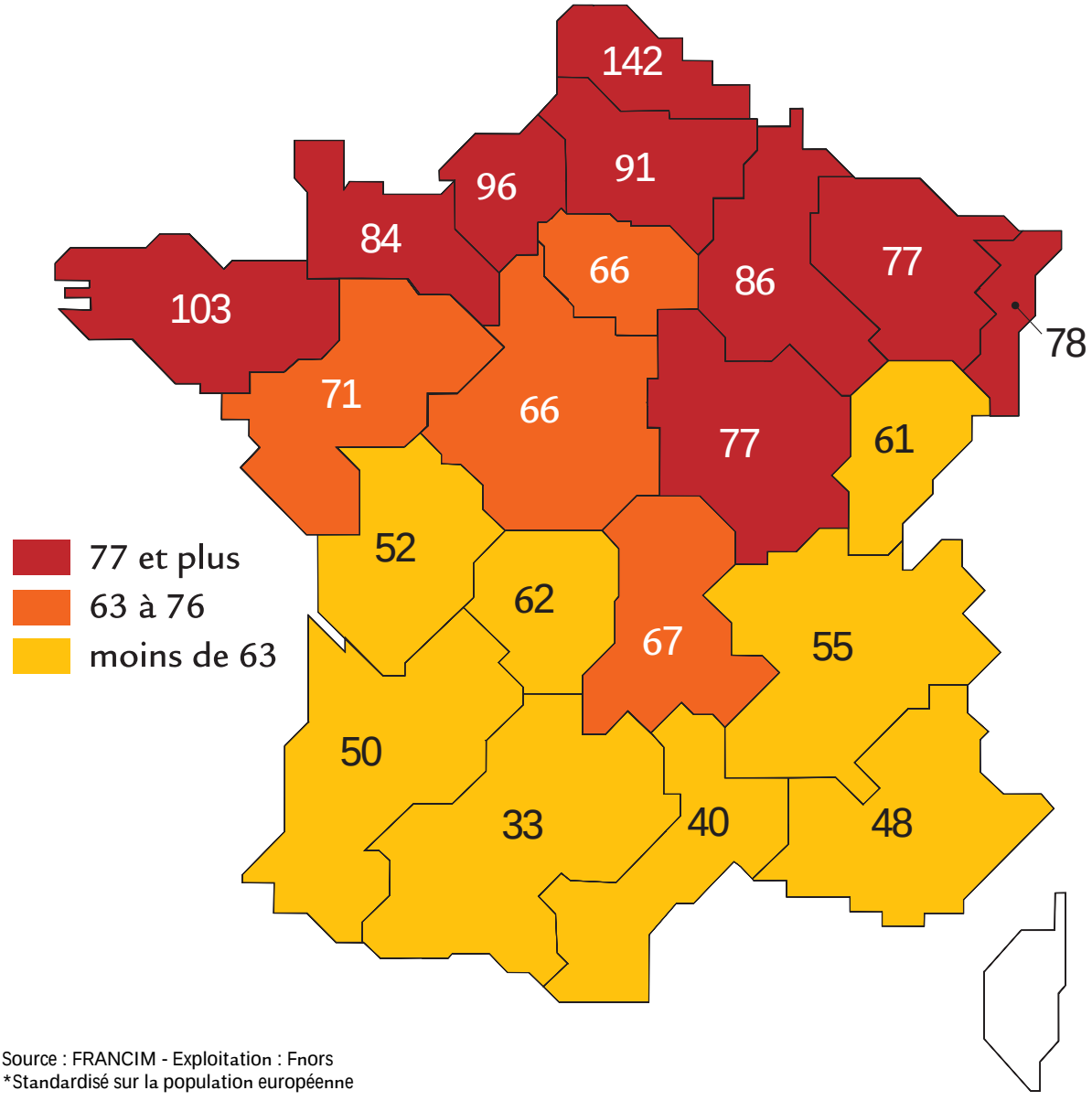
8. ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE

INCIDENCE DES CANCERS LIÉS À L'ALCOOL

Récemment, il a été estimé qu'en Europe (selon la définition géographique de l'Organisation mondiale de la santé, OMS) près de 150 000 cas de cancers pouvaient être directement attribuables à l'alcool pour l'année 2002 [Boffetta, 2006b].

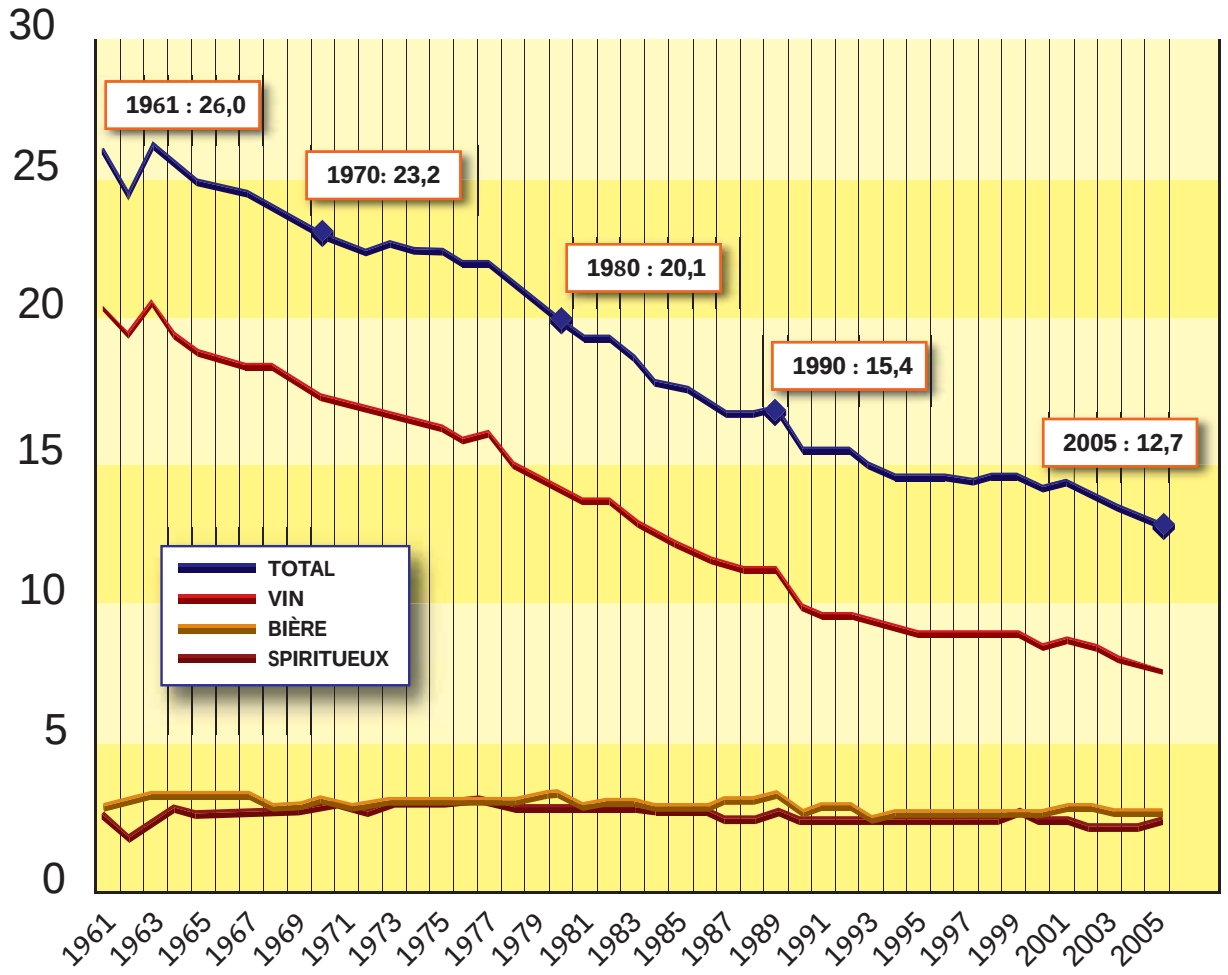
En France, pour l'année 2000, on estime environ à 280 000 le nombre de nouveaux cas de cancer, dont 42 000 cas de cancer du sein, 36 000 cas de cancers colorectal, 24 000 cas de cancers des VADS (15 000 cancers de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx, 5 000 cancers de l'œsophage, 4 000 cancers du larynx), et 6 000

FIGURE 8 : **TAUX COMPARATIF* D'INCIDENCE DU CANCER DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DE L'ŒSOPHAGE CHEZ LES HOMMES EN 2000 (NOMBRE DE NOUVEAUX CAS POUR 100 000 PERSONNES)**



Source : FRANCIM - Exploitation : Fnors
*Standardisé sur la population européenne

FIGURE 9 : **CONSOMMATION D'ALCOOL SUR LE TERRITOIRE FRANÇAIS EN LITRES D'ALCOOL PUR PAR HABITANT ÂGÉ DE 15 ANS ET PLUS (1961-2005)**



Source : groupe IDA/Insee

cas de cancer du foie en 2000 [Remontet, 2003].

L'incidence des cancers des VADS en France diminue dans la population masculine depuis le début des années quatre-vingt [Hill, 2005], mais reste très élevée par rapport au reste de l'Europe et est l'une des plus élevée au monde [2].

La répartition géographique des cancers liés à l'alcool montre des disparités régionales. Par exemple, pour les cancers des VADS, pour lesquels l'alcool et le tabac agissent en synergie, les régions les plus touchées sont la Bretagne, la Haute et la Basse Normandie, le Nord-Pas-de-Calais, la Picardie, la Bourgogne, la Champagne-Ardenne, la Lorraine et l'Alsace (cf. figure 8).

La prévention du risque alcool est donc essentielle pour continuer à faire diminuer l'incidence des cancers des VADS et du foie. Bien que l'augmentation du risque soit plus modeste pour les cancers du côlon-rectum et du sein que pour les cancers précédents, en raison de l'incidence très élevée de ces cancers en France, la prévention ciblée sur ce facteur de risque contribuerait également à réduire fortement l'incidence et la mortalité des cancers liés à l'alcool.

2. Globocan, 2002. http://www-dep.iarc.fr

MORTALITÉ PAR CANCERS ÉVITABLE

L'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable en France après le tabac, avec 45 000 décès pour l'année 1995. Il est également la deuxième cause de mortalité par cancer. A partir des données de consommation disponibles en 1974, le nombre des décès par cancer attribuables à l'alcool en 1995 a été estimé à 16 000 dont 14 000 pour les hommes [Hill, 2000]. Selon un rapport récent utilisant les données de consommation de 1985, il a été estimé que pour l'année 2000, 8 200 décès par cancers chez les hommes (9,4 %) et 1 700 chez les femmes (3 %) étaient attribuables à l'alcool [IARC, 2007].

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL DEPUIS 1960

On observe en France une diminution de la consommation d'alcool par habitant depuis les années soixante, le pays passant du premier au sixième rang mondial [OFDT, 2005]. La consommation d'alcool, très largement au-dessus de celle observée dans les autres pays européens au début des années 1960, est maintenant dépassée par celle de pays comme l'Irlande ou la République Tchèque. La France était au quatrième rang européen en termes de consommation d'alcool en 2003 [OMS, 2004]. En effet, la consommation est passée de 26 litres d'alcool pur consommés par habitant de 15 ans et plus en 1960 à 12,7 litres en 2005, principalement en raison de la diminution de la consommation de vin (cf. figure 9). Cette tendance à la baisse ne doit pas faire oublier le caractère massif de la consommation de boissons alcoolisées : 12,7 litres d'alcool pur par an correspondent à une moyenne d'environ trois verres par jour ; environ 10 millions de Français consomment de l'alcool au moins trois fois par semaine et 6 millions en consomment tous les jours [Legleye, 2006].

On notera que la diminution de la consommation moyenne d'alcool par habitant observée depuis les années soixante, coïncide avec une diminution de l'incidence des cancers des VADS à partir des années quatre-vingt.

PROFIL DES PERSONNES DÉCLARANT CONSOMMER RÉGULIÈREMENT DES BOISSONS ALCOOLISÉES

- **Consommation quotidienne d'alcool :** un peu plus de 12 % des personnes de plus de 18 ans déclarent avoir consommé de l'alcool de manière quotidienne au cours des 12 derniers mois (20 % pour les hommes et 7 % pour les femmes). Si l'on extrapole ce pourcentage à la population adulte française en 2006[4], celui-ci représenterait environ six millions d'adultes.
- **Consommation de un à deux verres d'alcool par jour :** 8 % des personnes de plus de 18 ans déclarent avoir consommé de l'alcool de manière quotidienne au cours des 12 derniers mois à raison de 10 à 20 g/j (11 % pour les hommes et 6 % pour les femmes), soit environ quatre millions d'adultes concernés.
- **Consommation d'au moins trois verres d'alcool par jour :** 4 % des personnes de plus de 18 ans déclarent avoir consommé au moins 30 g d'alcool par jour au cours des 12 derniers mois (9 % des hommes et 1 % des femmes). Il s'agit en grande majorité d'hommes (88 % de ces consommateurs), soit environ deux millions d'adultes.

Ce pourcentage croît avec l'âge : il est inférieur à 2 % parmi les adolescents et les jeunes adultes, proche de 2 % parmi les 30-39 ans, proche de 5 % pour les 40-49 ans et d'environ 8 % pour les 50-75 ans.

- **Plusieurs paramètres indiquent que seulement une faible fraction de ces personnes est sensibilisée aux risques liés à l'alcool :**
  - Association alcool-tabac : on retrouve un tabagisme fréquent chez ces personnes : 42 % déclarent fumer, ne serait-ce que de temps en temps, contre 30 % pour les personnes déclarant boire moins de trois verres d'alcool par jour. Ces éléments sont à considérer au regard de la multiplication des risques de cancer en cas d'association alcool-tabac.
  - Crainte de la maladie chez ces personnes :
    - 90 % ont le sentiment d'être « très bien » ou « plutôt bien » informés sur l'alcool, comme la population générale (87 %).

3. Baromètre Santé 2005 INPES. Cet outil décrit les comportements, attitudes, connaissances et opinions des 12-75 ans en matière de santé. En 2004-2005, 30 514 personnes ont répondu à un questionnaire multi-thématiques. Les données concernent différents types de boissons alcoolisées. Dans la présente analyse, n'ont été retenus que les individus déclarant consommer de l'alcool au quotidien, alors que dans d'autres analyses publiées concernant les premiers résultats du Baromètre Santé 2005, le choix a été fait de retenir également les personnes déclarant consommer de l'alcool quatre à six fois par semaine.
4. http://www.recensement.insee.fr

- 24 % seulement déclarent craindre les maladies liées à l'alcool (15 % « pas mal » et 9 % « beaucoup ») et 41 % déclarent ne pas les craindre du tout.
- 51 % déclarent craindre le cancer (23 % « pas mal » et 28 % « beaucoup »), sans grande différence avec les personnes qui consomment moins d'alcool (respectivement 26 % et 29 %). Le fait qu'une personne sur deux déclare craindre le cancer quelle que soit sa consommation d'alcool semble indiquer une crainte de la maladie en tant que telle et une méconnaissance des effets propres de l'alcool à l'égard du cancer.

■ Attitude vis-à-vis de sa propre consommation : si 75 % déclarent être « satisfaits » ou « très satisfaits » de leur santé, 41 % déclarent avoir déjà ressenti le besoin de diminuer leur consommation de boisson alcoolisée. En revanche, seulement 15 % déclarent avoir abordé cette question lors de leur dernière consultation chez leur médecin généraliste (7 % à leur initiative et 9 % à l'initiative de leur médecin).

Ces éléments viennent confirmer la nécessité de renforcer la pratique du « repérage précoce et de l'intervention brève » en médecine générale, stratégie qui a montré son efficacité dans la réduction des consommations de boissons alcoolisées [Diaz Gomez, 2005] et qui fait l'objet d'une mesure du « Plan de prise en charge et de prévention des addictions 2007-2011 » [Ministère de la santé et des solidarités, 2006].
De plus, un dépistage de la consommation d'alcool, une information, une sensibilisation et/ou une prise en charge spécifique sont aussi d'actualité chez les patients déjà atteints d'un cancer lié à l'alcool. En effet, même après le diagnostic d'un cancer des VADS, 34 à 57 % des patients (selon les études) continuent à consommer des boissons alcoolisées [Miller, 2006].

9. RECOMMANDATIONS

PRÉVENTION DES CANCERS LIÉS À L'ALCOOL : ÉLÉMENTS À PRENDRE EN COMPTE

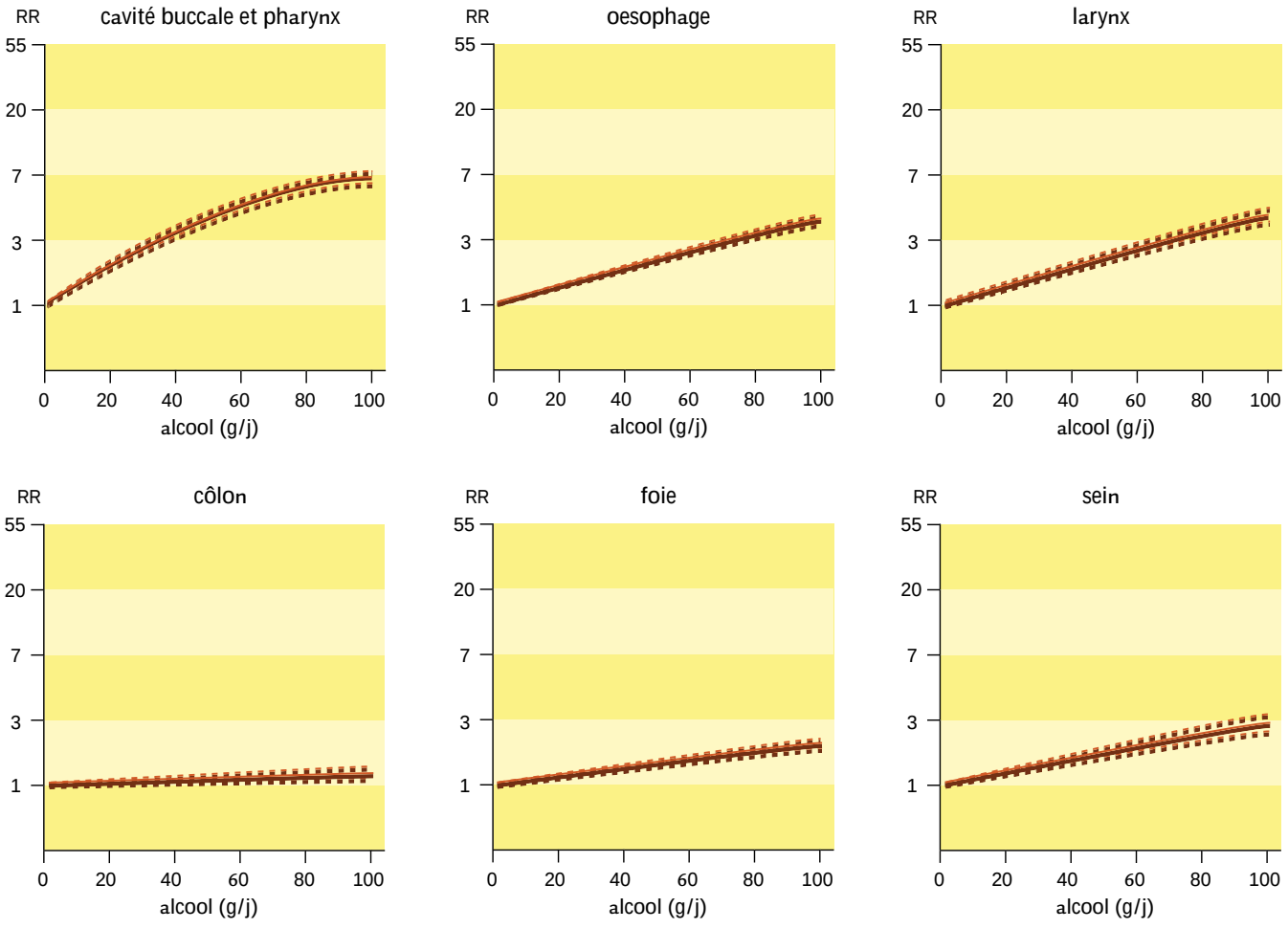
L'état des lieux des données scientifiques dans le domaine « alcool et cancers » montre que l'on dispose actuellement d'un faisceau d'arguments scientifiques cohérents démontrant l'effet de la consommation d'alcool sur le risque de cancers ainsi que d'éléments permettant d'apporter des réponses aux questions examinées dans ce rapport :

- **Q1 -** *La consommation de boissons alcoolisées augmente-t-elle le* ***risque*** *de cancers ?*

De nombreuses études épidémiologiques mettent en évidence une association entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de plusieurs types de cancers (figure 10). L'augmentation de risque est forte pour les cancers des VADS ; elle est plus modeste dans le cas des cancers du foie, du côlon-rectum et du sein.

FIGURE 10 : **ILLUSTRATION SYNTHÉTIQUE DES RISQUES RELATIFS DE CANCER DE LA CAVITÉ BUCCALE ET DU PHARYNX, DE L'ŒSOPHAGE, DU LARYNX, DU CÔLON, DU FOIE ET DU SEIN SELON LES QUANTITÉS D'ALCOOL CONSOMMÉES**

Le risque est représenté sur une échelle logarithmique. Les courbes en pointillés délimitent un intervalle de confiance de 95 %. D'après la méta-analyse de Corrao *et al* (2004).



● **Q2 -** *Quels facteurs **interagissent** avec l'alcool ?*

L'alcool interagit avec divers facteurs de risque selon les localisations considérées. En particulier, il agit en synergie avec le tabac dans le cas des cancers des VADS, l'exposition combinée à l'alcool et au tabac se traduisant par un risque très élevé.

● **Q3 -** *Quels **polymorphismes génétiques** augmentent le risque de cancers lié à l'alcool ?*

Certains polymorphismes génétiques affectant le métabolisme de l'alcool modifient la capacité des individus à consommer des boissons alcoolisées. Depuis une dizaine d'années, l'impact de ces polymorphismes sur le risque de cancers en relation avec la consommation d'alcool est étudié : actuellement, le résultat le plus probant est l'augmentation du risque de cancer de l'oesophage chez les porteurs du génotype *ALDH2*1/2* consommant de l'alcool, génotype particulièrement prévalent dans les populations asiatiques.

● **Q4 -** *Quelle est la relation dose-effet pour l'alcool ? Y a-t-il une dose modérée sans effet ? Connaît-on l'influence des modalités de consommation (types de boisson tels que vin, bière, spiritueux ; consommation d'alcool en excès ; durée de consommation au cours de la vie, consommation pendant et en dehors des repas) sur le risque de cancers, le pronostic ou le risque de récidives ?*

Réponse-dose : le risque de cancers des VADS, du foie, du sein et du côlon-rectum augmente de manière linéaire avec la quantité moyenne d'alcool consommée quotidiennement. Il n'existe donc pas de dose sans effet. Aucune étude n'a évalué l'effet d'une exposition faible et occasionnelle (un verre de temps en temps). À partir d'une consommation moyenne de 10 g/j chez la femme (soit sept verres de boissons alcoolisées par semaine), une augmentation du risque de cancer du sein apparaît significative. A partir d'une consommation moyenne de 25 g/j chez l'homme ou la femme, l'augmentation du risque devient « modeste » ou « modérée » pour les cancers du foie, du sein et du côlon-rectum ; elle passe de « modérée » à « forte » pour les cancers des VADS au fur et à mesure que la quantité d'alcool augmente.

Durée de consommation : dans le cas des cancers des VADS, certaines études portant sur le cancer de l'œsophage et tenant compte de la quantité d'alcool consommée indiquent une absence d'influence de la durée de consommation d'alcool. En revanche, après arrêt de la consommation, le risque devient, après plusieurs années, plus faible que chez les buveurs. Pour les autres cancers, les données sont moins nombreuses et demandent à être confirmées.

Types de boissons : l'effet de la consommation de boissons alcoolisées dépend principalement de la quantité d'alcool apportée et non du type de boisson. Généralement, la capacité des études à observer une association entre le risque de cancers et un type de boisson donnée reflète en fait la prévalence de consommation de cette boisson.

Consommation en dehors des repas : l'hypothèse que le risque pourrait être plus élevé lorsque l'alcool est consommé au moins en partie en dehors des repas, à dose d'alcool consommée équivalente, n'est actuellement suggérée que par une étude cas-témoins, pour les cancers des VADS. Ce point doit donc faire l'objet d'autres études.

Survie et risque de second cancer : chez les patients atteints de cancer (VADS principalement), une consommation élevée d'alcool avant le diagnostic est un facteur de mauvais pronostic et augmente le risque de seconds cancers primaires. Cependant il y a très peu de données concernant l'effet de la modification du style de vie sur les récidives, la survie ou la qualité de vie.

● **Q5 -** *Quels **mécanismes d'action** de l'alcool sont les plus plausibles ? Quels sont les mécanismes communs à divers cancers et les mécanismes spécifiques de l'organe considéré ?*

Les données épidémiologiques sont confortées par des mécanismes biologiques plausibles. Certains sont communs aux différentes localisations de cancer (en particulier rôle cancérogène du principal métabolite de l'alcool, l'acétaldéhyde, et effet systémique des carences nutritionnelles).

D'autres sont plus spécifiques des localisations considérées (irritation des muqueuses des VADS, réactions inflammatoires au niveau hépatique, interférence avec le métabolisme des folates dans le cas du cancer colorectal, modification des concentrations d'hormones sexuelles dans le cas du cancer du sein…). De plus, la synergie alcool-tabac démontrée pour les cancers des VADS est également étayée par des méca-

nismes biologiques : l'alcool agirait comme solvant et favoriserait le passage des cancérogènes du tabac à travers la muqueuse, d'où l'intérêt de mesures de prévention ciblées sur le tabac et sur l'alcool.

Il est important de remarquer que les conclusions de ce rapport sont cohérentes avec celles de deux groupes d'experts internationaux ayant parallèlement travaillé sur cette problématique. D'une part, le panel d'experts réuni par le World Cancer Research Fund (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) a examiné, entre autres, la relation alcool-cancer [WCRF, 2007]. Il conclut que les arguments en faveur d'une relation causale entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de divers cancers sont renforcés. Il juge «convaincante» la relation avec les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du côlon rectum (chez l'homme) et du sein ; et «probable» la relation avec le cancer colorectal (chez la femme) et le cancer du foie. D'autre part, le groupe d'experts réuni par l'IARC en février 2007 pour réévaluer la relation alcool-cancer selon un processus normalisé conclut à une relation causale entre la consommation de boissons alcoolisées et les cancers des VADS, du foie, du sein et du côlon rectum. Enfin, il classe dans le groupe 1 des facteurs cancérogènes pour l'Homme [5] à la fois les boissons alcoolisées et l'éthanol dans les boissons alcoolisées [résumé dans Baan, 2007 ; publication dans une prochaine monographie : volume 96].

Dans le cadre de la prévention des cancers, d'autres éléments sont également à prendre en considération :

- l'alcool fait partie des facteurs de risque de cancers évitables ;
- en France, l'incidence des cancers liés à l'alcool est préoccupante (environ 100 000 nouveaux cas de cancers pour l'ensemble des localisations évoquées ci-dessus pour l'année 2000) ;
- la consommation régulière voire quotidienne de boissons alcoolisées est répandue en France.

Ces données montrent la nécessité d'attirer l'attention des consommateurs de boissons alcoolisées (femmes et hommes) sur le risque de cancers lié à la consommation régulière d'alcool, même modérée et donc sur l'intérêt pour leur santé de réduire la quantité consommée, en réduisant non seulement la quantité consommée par occasion de consommation mais aussi la fréquence de consommation.

Ce message de santé publique pourrait, toutefois, être affaibli ou contrebalancé par le message largement diffusé actuellement, qui attribuerait un effet bénéfique à la consommation modérée de boissons alcoolisées à l'égard des maladies cardio-vasculaires (MCV). Il est donc important de faire également le point sur cette question (voir ci-dessous).

DISCUSSION DE L'HYPOTHÈSE D'UN EFFET FAVORABLE D'UNE CONSOMMATION MODÉRÉE DE BOISSONS ALCOOLISÉES SUR LE RISQUE DE MCV

Certaines données épidémiologiques sont en faveur d'une relation non-linéaire (courbe en J) entre la consommation d'alcool et le risque de MCV : par rapport à l'abstinence, elles observent qu'une consommation élevée d'alcool est associée à une augmentation du risque de MCV, alors qu'une consommation modérée est associée à une réduction du risque [Reynolds, 2003]. D'où l'hypothèse d'un effet bénéfique d'une consommation modérée de boissons alcoolisées sur le risque de MCV.

Voici les arguments en faveur de cette hypothèse :

- **Arguments épidémiologiques :** cette hypothèse a été développée depuis plusieurs décennies [Stampfer, 1988] et reprise dans l'analyse des résultats de plusieurs études. La méta-analyse d'Holman *et al* (1996a) a observé un effet favorable d'une consommation modérée d'alcool sur la mortalité, notamment par MCV. Certaines études ont aussi observé une supériorité du vin pour cet effet favorable par

5. L'IARC (ou CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer) a établi une liste d'agents dont le potentiel cancérogène a été testé. Ces agents ont été classés en différents groupes :
Groupe 1 : groupe des agents cancérogènes pour l'homme
Groupe 2A : groupe des agents possiblement cancérogènes pour l'homme
Groupe 2B : groupe des agents probablement cancérogènes pour l'homme
Groupe 3 : groupe des agents dont le potentiel cancérogène n'est pas classifiable
Groupe 4 : groupe des agents probablement non cancérogènes pour l'homme
Pour plus de précisions consulter le site : http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthgr01.php

rapport aux autres boissons alcoolisées [Klatsky, 1993].

- **Arguments mécanistiques :** un mécanisme biologique a été décrit par Fumeron *et al* (1995) selon lequel l'alcool inhibait la cholestéryl ester transférase, enzyme qui assure le transfert de cholestérol des lipoprotéines* de forte densité (HDL) vers les lipoprotéines de faible densité (LDL). Ainsi le taux de cholestérol HDL, communément appelé « bon cholestérol » serait maintenu à un taux satisfaisant. Par ailleurs, les différents polyphénols* abondants dans le vin, notamment les catéchines, sont crédités de diverses propriétés bénéfiques à l'égard des MCV : pouvoir anti-oxydant et antiagrégant plaquettaire.

En revanche, divers arguments contrecarrent cette hypothèse :

- Deux méta-analyses récentes ayant examiné la méthodologie des études disponibles soulèvent le problème du choix de la classe de référence [Fillmore, 2006 ; Stockwell, 2007]. Les auteurs ont montré que si l'on inclut les buveurs occasionnels et ceux qui se sont arrêtés de boire depuis peu dans le groupe des abstinents, on observe un effet protecteur pour la classe des buveurs modérés, qui disparaît quand la classe de référence ne comporte que les seuls vrais abstinents. Ils constatent que dans les deux seules études construites de manière satisfaisante, aucun effet protecteur n'est observé et recommandent de reprendre des études avec constitution soigneuse d'une classe d'abstinents bien définie. D'ailleurs, la méta-analyse réalisée par Gmel *et al* (2003) révèle une augmentation du risque de mortalité (44 % chez les hommes, 21 % chez les femmes) chez les ex-consommateurs d'alcool par rapport aux abstinents.
- Par ailleurs, il est également apparu que les relations entre alcool et MCV ainsi que les relations entre types de boisson alcoolisée et MCV sont complexes. En particulier, divers facteurs alimentaires et socio-culturels, qui sont difficilement dissociables de l'effet lié à l'alcool proprement dit ou à tel ou tel type de boisson alcoolisée [Tjonneland, 1999 ; Reynolds, 2003], ne sont généralement pas pris en compte dans les études comme facteurs de confusion. C'est ce que démontre l'étude de Ruidavets *et al* (2004) qui conclut ainsi : les consommateurs d'une quantité modérée de boissons alcoolisées (1 à 19 g/j) et les buveurs de vin ont une alimentation et un style de vie plus favorables à la santé que ceux qui n'en consomment pas et que ceux qui en consomment plus. Il est donc possible que l'association de la consommation modérée d'alcool ou de vin avec la faible incidence de MCV résulte en fait de l'effet du profil alimentaire et du style de vie favorable qui caractérise les consommateurs d'une quantité modérée de boissons alcoolisées et les buveurs de vin [Johansen, 2006].

RECOMMANDATIONS POUR LA POPULATION GÉNÉRALE

Répandues et appréciées pour diverses raisons, les boissons alcoolisées font partie de la vie quotidienne dans de nombreuses régions d'Europe. Bien que l'alcool soit familier et convivial et que sa consommation soit jugée en partie positive, il faut malgré tout prendre les mesures de santé publique requises pour réduire les méfaits qu'il entraîne [OMS, 2006]. Même si la tendance est à la baisse depuis plusieurs décennies, le niveau moyen de consommation d'alcool demeure élevé en France et plaide pour une politique renforcée en matière de prévention du risque alcool [BEH, 2006]. De plus, la consommation excessive d'alcool entraîne à terme une dépendance qui engendre des difficultés à s'arrêter et requiert souvent une prise en charge [Inserm, 2003].

Nous avons vu, qu'en matière de prévention des cancers, la consommation régulière d'alcool n'est pas conseillée chez l'homme et la femme. De même, dans le cadre de la prévention de diverses maladies, la consommation des boissons alcoolisées est déconseillée aux enfants et aux femmes enceintes [Inserm, 2001]. En l'absence d'une expertise collective évaluant avec une méthodologie rigoureuse le niveau de preuve de la diminution du risque de MCV associée à une consommation modérée d'alcool, et considérant les risques de dépendance, il n'apparaît pas souhaitable de promouvoir la consommation modérée d'alcool en l'état actuel des connaissances [Holman, 1996b].

En conclusion, dans l'état actuel des connaissances, dans le cadre de la prévention des cancers et plus largement pour l'amélioration de la santé publique, il convient de mettre en œuvre diverses mesures.

RENFORCEMENT DE L'INFORMATION ET DE LA SENSIBILISATION AFIN D'ENCOURAGER

- Les personnes ayant une consommation importante d'alcool (environ deux millions d'adultes en France consommant au moins trois verres par jour, soit plus de 21 verres par semaine) à réduire autant que possible les quantités consommées ;
- Les personnes consommant quotidiennement des boissons alcoolisées (environ six millions d'adultes en France) à réduire autant que possible la fréquence de leur consommation.

RENFORCEMENT DES MESURES CIBLEES SUR L'ENVIRONNEMENT DU CONSOMMATEUR AFIN DE LIMITER

- Toute incitation à consommer des boissons alcoolisées ;
- L'incitation, en particulier, des personnes abstinentes à une consommation régulière et modérée de boissons alcoolisées ;
- La promotion des boissons alcoolisées auprès des personnes vulnérables, dont les jeunes.

RECOMMANDATIONS POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

En regard des actions d'information et de sensibilisation qui peuvent être entreprises pour la population générale, il conviendrait d'envisager en partenariat avec les professionnels de santé des actions de dépistage ou de prise en charge (en cas de dépendance).

RENFORCEMENT DU DÉPISTAGE

- Dépistage de la consommation excessive d'alcool, selon des critères simples et reproductibles, tel que le « repérage précoce et de l'intervention brève » en médecine générale et médecine du travail ;
- Couplage entre le dépistage de la consommation excessive d'alcool et celui des cancers : le dépistage de la prise chronique d'alcool par un médecin généraliste (le médecin référent) et/ou le médecin du travail pourrait ouvrir sur un « check up » comprenant, entre autres, un dépistage des cancers liés à cette consommation excessive à risque.

RENFORCEMENT DE LA PRISE EN CHARGE POUR AIDER LES BUVEURS DÉPENDANTS À ARRÊTER LA CONSOMMATION D'ALCOOL

- Les buveurs dépendants venant consulter spontanément ou après dépistage ;
- Les patients atteints d'un cancer lié à l'alcool. En effet, chez les patients atteints d'un cancer, une consommation élevée d'alcool avant le diagnostic est un facteur de mauvais pronostic et de risque plus élevé de second cancer primaire. Cet aspect est particulièrement bien documenté pour les patients ayant développé un cancer des VADS. Or, il semble qu'une fraction non négligeable de ces patients continue à consommer de l'alcool après le diagnostic. Dans ce cas, un couplage entre le traitement de la pathologie et une prise en charge de l'alcoolo-dépendance serait indiqué.

RECOMMANDATIONS POUR LA RECHERCHE

Bien que la relation entre alcool et cancer ait été largement étudiée depuis une trentaine d'année, l'examen de la littérature scientifique fait apparaître des lacunes ou des pistes intéressantes qui méritent de faire l'objet de nouveaux programmes de recherche :

- Évaluer le risque de cancers lié à l'alcool pour confirmer les résultats obtenus pour le sein et le côlon-rectum et clarifier les résultats concernant d'autres localisations (poumon, estomac, pancréas, endomètre, ovaire, prostate, thyroïde, lymphome non-Hodgkinien, vessie et rein), en utilisant des classes d'abstinents bien définies et ajustant les résultats sur les facteurs confondants connus.
- Étudier les interactions entre l'alcool et divers facteurs de risque nutritionnels (obésité...).
- Étudier l'influence des polymorphismes génétiques sur le risque des cancers en relation avec la consommation d'alcool à l'aide d'études présentant un nombre de cas suffisants pour l'analyse des variants de faible ou moyenne prévalence et précisant l'origine ethnique des sujets.
- Étudier, en particulier pour les cancers du foie, du sein et du côlon-rectum, d'une part l'influence de la durée de consommation d'alcool

après ajustement sur la quantité d'alcool consommée et d'autre part la réversibilité des effets après sevrage et avec ajustement sur la quantité d'alcool consommée et/ou la durée d'exposition préalable.

- Évaluer l'influence du mode de consommation (pendant et en dehors des repas ; régulière ou hebdomadaire) sur le risque de cancer, à dose équivalente et en fonction du type de boissons alcoolisées.
- Préciser le rôle de l'éthanol et/ou de l'acétaldéhyde 1) en interaction avec les folates dans la survenue des cancers du sein et du côlon-rectum, 2) en interaction avec la flore bactérienne dans le cas des cancers des VADS, du côlon-rectum et du foie.
- Évaluer le bénéfice d'un dépistage de la consommation de boissons alcoolisées (d'une sensibilisation voire d'une prise en charge) lors du diagnostic de cancers et d'une modification de la consommation d'alcool sur le pronostic et le risque de survenue de récidives ou d'un second cancer.
- Développer des technologies alimentaires permettant une diminution de la teneur en alcool des boissons alcoolisées.

NOTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

L'**épidémiologie** est l'étude des phénomènes de santé au niveau d'une population spécifique. Elle a pour objectif à la fois de décrire la fréquence, l'évolution et la distribution géographique et socio-économique de ces états de santé et d'en identifier les facteurs déterminants.

La qualité des études épidémiologiques portant sur des facteurs alimentaires dépend notamment de la taille de l'échantillon, de l'analyse statistique, de l'absence de biais, de la prise en compte des facteurs de confusion possibles et de la méthode d'évaluation de l'exposition (utilisation de questionnaires détaillés anticipant les facteurs confondants possibles, d'origine alimentaire ou non).

L'épidémiologie utilise la démarche statistique afin de déterminer les causes d'une maladie ou de sa persistance. Elle se base sur le concept de la « mesure d'association » entre le phénomène de santé ou maladie et un possible déterminant alors nommé facteur de risque.

Toutefois, mesurer une telle association est nécessaire mais pas suffisante pour établir une relation causale, car deux phénomènes peuvent s'associer sans que l'un soit vraiment la cause de l'autre. D'autres critères sont nécessaires dont la plausibilité biologique de la causalité. Les deux phénomènes coexistent, et leur association peut être mesurée et quantifiée. En d'autres termes, la mesure de l'association permet d'évaluer la force de la relation de deux phénomènes. La mesure de cette force peut se traduire par un rapport ou ratio des risques entre les individus exposés et les non-exposés.

Le plus fréquemment, on adopte le rapport des risques comme mesure de l'association entre une maladie et une exposition. Ce rapport des risques se présente sous deux formes différentes, selon que l'on parte de l'exposition ou de la maladie. Ces deux formes sont appelées l'**odds ratio** (OR) et le **risque relatif** (RR).

Le RR est défini comme le rapport, au sein d'une population, des incidences de la maladie chez les individus exposés et les individus non-exposés.

D'une manière générale, on utilise les adjectifs suivants pour décrire l'amplitude d'une association :

- 1,0 = non association
- 1,1 à 1,3 = association faible
- 1,4 à 1,7 = association modeste
- 1,8 à 3,0 = association modérée
- 3 à 8 = association forte

Le RR est largement utilisé comme moyen de mesure de l'association entre un facteur de risque et une maladie quand on a comme point de départ une situation qui différencie les exposés des non-exposés. Le temps imparti à l'étude permettra de calculer l'incidence de la maladie dans chacun des deux groupes. Cette situation se présente dans les études de cohorte, le plus souvent conçues comme prospectives.

Dans certaines études, le RR n'est pas calculable. On passe alors par le biais d'un autre indicateur, l'OR. L'OR est un rapport plus fréquemment calculé dans les enquêtes transversales et les enquêtes cas-témoins. Le mot « odds » signifie des différences de chances ou de risques et s'apparente au RR. Ce paramètre est intéressant pour comparer l'exposition à un facteur de risque dans deux groupes différents de sujets, un groupe de malades et un groupe de non-malades.

Les RR et OR sont des valeurs observées sur des échantillons de malades et de sujets sains, ou de personnes exposées et non-exposées à un facteur de risque. Ils sont par conséquent des estimations de RR et d'OR théoriques ou absolus. Dans une estimation, il n'est jamais possible d'atteindre une précision parfaite. La précision est plus ou moins importante. Elle est mesurée par l'**intervalle de confiance**. Ce dernier est toujours calculé en fonction d'une probabilité (1-p avec p généralement équivalent à 5 %) qui est le degré de confiance désiré. Il correspond à une fourchette dans laquelle se trouve la taille de l'effet véritable.

La signification statistique correspond à la mesure dans laquelle on peut être confiant que le résultat d'une étude n'est pas uniquement le fruit du hasard. Un résultat est dit généralement significatif lorsqu'il n'y a pas plus de 5 chances sur 100 que ce même résul-

tat ait été produit par les fluctuations du hasard ; ce qui correspond à une probabilité p de 5 % soit p = 0,05.

Dans un cadre expérimental, on souhaite savoir si un RR calculé est « significativement » différent de 1 (RR=1 étant la valeur pour laquelle il n'existe pas de lien entre l'exposition et la maladie). Un RR est « statistiquement significatif » si son intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1.

AUTRES DÉFINITIONS :

- **Ajustement :** ajuster un modèle statistique dont le but est de calculer le risque de cancers en fonction de la consommation d'alcool réside dans le fait d'inclure dans ce modèle d'autres facteurs de risque de cancer afin de les « contrôler ». En effet, on sait que le tabac est lié au risque de cancer des VADS, de plus on sait que les consommateurs d'alcool sont plus fréquemment fumeurs que les non consommateurs d'alcool. Ainsi si on étudie le risque de cancer des VADS en fonction de l'alcool et uniquement de l'alcool, on peut faire l'hypothèse que dans le cas où l'on trouve un lien entre alcool et cancer des VADS celui-ci traduit en réalité l'action du tabac sur le risque de cancer. C'est pourquoi, pour évaluer correctement l'association alcool-cancers des VADS, il est nécessaire de pouvoir s'affranchir de l'effet du tabac. C'est l'objectif de l'ajustement sur la consommation tabagique. En ajustant sur le tabac (en incluant dans le modèle utilisé la consommation de tabac), on peut alors mesurer l'association qui existe entre alcool et cancer des VADS, indépendamment de l'effet du tabac.
- **Effet de seuil :** apparition ou disparition d'un phénomène à partir d'une valeur donnée d'une variable. En épidémiologie, quand le risque de maladies croît proportionnellement au niveau d'exposition à un facteur, on parle d'effet de seuil si on constate : 1) que le risque n'augmente pas en deçà d'un certain niveau d'exposition ; ou 2) que le risque n'augmente plus au-delà d'un certain niveau d'exposition. Dans les deux cas on nomme « seuil » le niveau d'exposition en question.
- **Étude cas-témoin :** enquête consistant à comparer l'exposition passée à un facteur, dans une population sélectionnée, de cas d'une pathologie et de témoins indemnes de cette pathologie.
- **Étude de cohorte :** enquête prospective consistant à comparer la survenue d'un problème de santé dans une population initialement indemne de ce problème, selon qu'elle est ou non été exposée à un facteur.
- **Incidence :** nombre de nouveaux cas d'une pathologie apparus dans une population sur une période définie, généralement un an. Exemple : l'incidence du cancer en France pour l'année 2000 est de l'ordre de 280 000 nouveaux cas survenus au cours de l'année [Remontet, 2003].
- **Méta-analyse :** démarche statistique dont le but est de combiner les résultats de plusieurs études pour en faire une synthèse quantifiée.
- **Prévalence :** nombre d'individus atteints par une pathologie au sein d'une population, à un moment donné. Ce concept est étendu aux comportements, on parle par exemple de prévalence alcoolique : en France 12% de la population de plus de 15 ans déclarent consommer régulièrement de l'alcool. C'est la prévalence de consommation régulière d'alcool en France chez les plus de 15 ans.
- **Risque attribuable (fraction attribuable) :** pourcentage des cas d'un cancer donné attribuable au facteur de risque considéré.
- **Synergie entre deux facteurs :** proportion de cas attribuable à la non-additivité de leurs effets. La notion de synergie coïncide avec la construction de modèles multiplicatifs, modèles les plus largement employés en épidémiologie. En effet, dans ces modèles, l'hypothèse théorique posée est la multiplication des risques relatifs associés à l'exposition à deux facteurs de risque pour quantifier le risque relatif associé à l'exposition combinée de ces deux facteurs. Dans l'article de Tuyns *et al* [Tuyns, 1988] le calcul des risques associés à la combinaison de l'exposition au tabac et de l'exposition à l'alcool confirme la bonne adéquation au modèle multiplicatif donc à la synergie entre les deux facteurs de risque (cf. page 18).

ANNEXE

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS MENTIONNÉS DANS LE RAPPORT AVEC INDICATION DES INTERVALLES DE CONFIANCE (IC)

Organe	1er auteur, année	Type d'étude	Aspect de la relation alcool/cancer étudié	Populations	Résultat cité (RR ou OR)	IC
VADS	Altieri, 2004	Cas-témoins 749/1 772	Consommation d'alcool et cancers bucco-pharyngés	buveurs < 20 g/j buveurs 30-40 g/j	groupe de référence OR = 2,1	 1,5-2,9
VADS	Castellsague, 1999	Cas-témoins 830/1 779	Consommation d'alcool et cancers de l'œsophage chez les non-fumeurs	non fumeurs, non buveurs non fumeurs, buveurs > 15 g/j	groupe de référence OR = 5,7	 2,1-15,4
VADS	Castellsague, 2004	Cas-témoins 375/375	Synergie alcool, tabac et cancers de la cavité buccale	non fumeurs, non buveurs non fumeurs, buveurs > 60 g/j fumeurs, non-buveurs fumeurs, buveurs > 60 g/j	groupe de référence OR = 6,2 OR = 1,9 OR = 50,7	 0,9-39,2 0,3-11,1 19,1-134,2
			Consommation d'alcool et cancers de la cavité buccale	non buveurs buveurs 10 g/j buveurs 50-60 g/j buveurs > 110 g/j	groupe de référence OR = 2 OR = 10,6 OR = 13,7	 1,1-3,8 4,6-24,5 6,0-31,0
			Types d'alcool	non-buveurs buveurs de vin buveurs de spiritueux	groupe de référence OR = 2,7 OR = 7,3	 1,3-5,6 3,6-14,5
			Évolution du risque en fonction du temps après arrêt de consommation	non-buveurs anciens buveurs arrêt 2 ans arrêt 14 ans	groupe de référence OR = 2,1 OR = 3,9 OR = 1,5	 1,1-4,0 1,7-9,1 0,7-3,3
VADS	Garavello, 2005	Cas-témoins 805/3 461	Synergie alcool, tabac, histoire familiale et cancers de l'œsophage	non-fumeurs, non-buveurs, pas d'histoire familiale fumeurs, buveurs > 70 g/j, histoire familiale	groupe de référence OR = 107,0	 13,0-880,2
VADS	Ng, 1993	Cas-témoins 173/613	Consommation d'alcool et cancers de la cavité buccale chez les non-fumeurs	non-fumeurs, non-buveurs non fumeurs, buveurs < 30 g/j non fumeurs, buveurs >70 g/j	groupe de référence OR = 2,4 OR = 4,4	 1,0-5,6 1,4-13,7
VADS	Zeka, 2003	Méta-analyse 3 920/8 038	Consommation > 40 g/j et différentes localisations	non-buveurs cancers pharyngés cancers oropharyngés cancers laryngés cancers oesophagiens	groupe de référence OR = 12,6 OR = 7,2 OR = 4,5 OR = 4,2	 nc nc nc nc
			Consommation > 40 g/j et différentes localisations chez les fumeurs	cancers laryngés	OR = 34,6	nc
Foie	Bagnardi, 2001	Méta-analyse 117 471/nc	Effet dose	non-buveurs buveurs 25 g/j buveurs 50 g/j buveurs 100 g/j	groupe de référence RR = 1,20 RR = 1,41 RR = 1,83	 1,1-1,3 1,3-1,6 1,5-2,2
Foie	Corrao, 2004	Méta-analyse 116 702/nc	Effet dose	non-buveurs buveurs 25 g/j buveurs 50 g/j buveurs 100 g/j	groupe de référence RR = 1,19 RR = 1,40 RR = 1,81	 1,1-1,3 1,2-1,6 1,5-2,2

SUITE DE LA PAGE 45

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS MENTIONNÉS DANS LE RAPPORT AVEC INDICATION DES INTERVALLES DE CONFIANCE (IC)

Organe	1er auteur, année	Type d'étude	Aspect de la relation alcool/cancer étudié	Populations	Résultat cité (RR ou OR)	IC
Foie	Hassan, 2002	Cas-témoins 115/230	Consommation d'alcool	non buveurs buveurs > 80 g/j	groupe de référence OR = 4,5	 1,4-14,8
Foie	Tagger, 1999	Cas-témoins 305/610	Consommation d'alcool	buveurs < 40 g/j buveurs > 80 g/j	groupe de référence OR = 7,3	 4,0-13,1
Côlon	Boutron, 1995	Cas-témoins 171/309	Interaction alcool, tabac	non fumeurs, buveurs < 10 g/j fumeurs, buveurs < 10 g/j non fumeurs, buveurs > 60 g/j fumeurs, buveurs > 60 g/j	groupe de référence OR = 2,1 OR = 4,1 OR = 2,1 x 4,1 = 8,6	 1,1-4,2 1,8-9,4
Côlon	Moskal, 2006	Méta-analyse 6 300/nc	Comparaison entre la plus forte catégorie de consommation et la plus faible catégorie	Plus faible catégorie de consommation d'alcool cancer colique cancer rectal	groupe de référence RR=1,5 RR=1,6	 1,3-1,8 1,4-2,0
Sein	Key, 2006	Méta-analyse 136 081/nc	Consommation d'alcool	non-buveurs buveurs	groupe de référence OR = 1,22	 1,1-1,4

nc : non communiqué

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Adami** HO, McLaughlin JK, Hsing AW, Wolk A, Ekbom A, et al. 1992. Alcoholism and cancer risk : a population-based cohort study. Cancer Causes Control 3 : 419-25
- **Agudelo** D, Quer M, Leon X, Diez S, Burgues J. 1997. Laryngeal carcinoma in patients without a history of tobacco and alcohol use. Head Neck 19 : 200-4
- **Aleynik** SI, Leo MA, Aleynik MK, Lieber CS. 1998. Increased circulating products of lipid peroxidation in patients with alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 22 : 192-6
- **Altieri** A, Bosetti C, Talamini R, Gallus S, Franceschi S, et al. 2002. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. Br J Cancer 87 : 1227-9
- **Altieri** A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Dal Maso L, et al. 2004. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer : a case-control study from Italy and Switzerland. Oral Oncol 40 : 904-9
- **Altieri** A, Garavello W, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. 2005. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. Oral Oncol 41 : 956-65
- **Baan** R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. 2007. Carcinogenicity of alcoholic beverages. Lancet Oncol 8 : 292-3
- **Baglietto** L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. 2005. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk ? Prospective cohort study. Bmj 331 : 807
- **Bagnardi** V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. 2001. Alcohol consumption and the risk of cancer : a meta-analysis. Alcohol Res Health 25 : 263-70
- **Bandera** EV, Kushi LH, Olson SH, Chen WY, Muti P. 2003. Alcohol consumption and endometrial cancer : some unresolved issues. Nutr Cancer 45 : 24-9
- **Barra** S, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C. 1990. Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus in an Italian area with high wine consumption. Int J Cancer 46 : 1017-20
- **Bedenne** L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, et al. 1992. Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis ? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. Cancer 69 : 883-8
- **BEH. 2006.** Alcool et santé en France. Etat des lieux. N° 34-35
- **Blot** WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, et al. 1988. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 48 : 3282-7
- **Boffetta** P, Hashibe M. 2006a. Alcohol and cancer. Lancet Oncol 7 : 149-56
- **Boffetta** P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. 2006b. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. Int J Cancer 119 : 884-7
- **Boonyaphiphat** P, Thongsuksai P, Sriplung H, Puttawibul P. 2002. Lifestyle habits and genetic susceptibility and the risk of esophageal cancer in the Thai population. Cancer Lett 186 : 193-9
- **Bosetti** C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. 2000. Wine and other types of alcoholic beverages and the risk of esophageal cancer. Eur J Clin Nutr 54 : 918-20
- **Bosetti** C, Gallus S, Franceschi S, Levi F, Bertuzzi M, et al. 2002. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. Br J Cancer 87 : 516-8
- **Bosron** WF, Li TK. 1986. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. Hepatology 6 : 502-10
- **Botto** LD, Yang Q. 2000. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies : a HuGE review. Am J Epidemiol 151 : 862-77
- **Bouchardy** C, Hirvonen A, Coutelle C, Ward PJ, Dayer P, Benhamou S. 2000. Role of alcohol dehydrogenase 3 and cytochrome P-4502E1 genotypes in susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. Int J Cancer 87 : 734-40
- **Boutron** MC, Faivre J, Dop MC, Quipourt V, Senesse P. 1995. Tobacco, alcohol, and colorectal tumors : a multistep process. Am J

Epidemiol 141 : 1038-46
- **Brennan** P, Boffetta P. 2004a. Mechanistic considerations in the molecular epidemiology of head and neck cancer. IARC Sci Publ : 393-414
- **Brennan** P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Boffetta P, et al. 2004b. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer : a HuGE review. Am J Epidemiol 159 : 1-16
- **Brooks** PJ, Theruvathu JA. 2005. DNA adducts from acetaldehyde : implications for alcohol-related carcinogenesis. Alcohol 35 : 187-93
- **Brouha** XD, Tromp DM, de Leeuw JR, Koole R, Slootweg PJ, Hordijk GJ. 2002. Rising incidence of invasive (T4) head-neck carcinoma at the Utrecht University Medical Center, 1980-1998. Ned Tijdschr Geneeskd 146 : 1131-5
- **Bulatao-Jayme** J, Almero EM, Castro MC, Jardeleza MT, Salamat LA. 1982. A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. Int J Epidemiol 11 : 112-9
- **Burch** JD, Howe GR, Miller AB, Semenciw R. 1981. Tobacco, alcohol, asbestos, and nickel in the etiology of cancer of the larynx : a case-control study. J Natl Cancer Inst 67 : 1219-24
- **Castellsague** X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, et al. 1999. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. Int J Cancer 82 : 657-64
- **Castellsague** X, Quintana MJ, Martinez MC, Nieto A, Sanchez MJ, et al. 2004. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. Int J Cancer 108 : 741-9
- **Chango** A, Potier De Courcy G, Boisson F, Guilland JC, Barbe F, et al. 2000. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy French adults of the Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. Br J Nutr 84 : 891-6
- **Chen** YJ, Chen C, Wu DC, Lee CH, Wu CI, et al. 2006. Interactive effects of lifetime alcohol consumption and alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms on esophageal cancer risks. Int J Cancer 119 : 2827-31
- **Cho** E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. 2004. Alcohol intake and colorectal cancer : a pooled analysis of 8 cohort studies. Ann Intern Med 140 : 603-13
- **Choi** SY, Kahyo H. 1991. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. Int J Epidemiol 20 : 878-85
- **Corrao** G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. 2004. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Prev Med 38 : 613-9
- **Coutelle** C, Ward PJ, Quattrocchi P, Fleury B. 1998. Population distribution of alcohol dehydrogenase class I in France : comparison with other populations, and distribution with respect to gender and age. The French Group for Research on Alcohol and Liver. Alcohol Alcohol 33 : 173-83
- **Crabb** DW, Edenberg HJ, Bosron WF, Li TK. 1989. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. J Clin Invest 83 : 314-6
- **Dal Maso** L, La vecchia C, Polesel J, Talamini R, Levi F, et al. 2002. Alcohol drinking outside meals and cancers of the upper aero-digestive tract. Int J Cancer 102 : 435-7
- **D'Avanzo** B, La Vecchia C, Franceschi S. 1994. Alcohol consumption and the risk of gastric cancer. Nutr Cancer 22: 57-64
- **De Stefani** E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. 1998. Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer : a case-control study in Uruguay. Cancer Causes Control 9 : 321-9
- **Deleyiannis** FW, Thomas DB, Vaughan TL, Davis S. 1996. Alcoholism : independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 88 : 542-9
- **Dennis** LK, Hayes RB. 2001. Alcohol and prostate cancer. Epidemiol Rev 23 : 110-4
- **Diaz Gomez** C, Milhet M. 2005. Repérage précoce, intervention brève. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Avril 2005 : 1-220.
- **Dikshit** RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, et al. 2005. Risk factors for the development of second primary tumors among

men after laryngeal and hypopharynx carcinoma. Cancer 103 : 2326-33

- **Do** KA, Johnson MM, Doherty DA, Lee JJ, Wu XF, et al. 2003. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers : joint effects of smoking and alcohol (United States). Cancer Causes Control 14 : 131-8
- **Doll** R, forman D, La Vecchia C, Woutersen R. 1999. Alcoholic beverages and cancers of the digestive tract and larynx. In : Macdonalds, I., ed. Health issues related to alcohol consumption. 2nd ed. Oxford : ILSI Europe-Blackwell Science Ltd, 351-393
- **Donato** F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, et al. 2002. Alcohol and hepatocellular carcinoma : the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. Am J Epidemiol 155 : 323-31
- **Dorgan** JF, Baer DJ, Albert PS, Judd JT, Brown ED, et al. 2001. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 93 : 710-5
- **Du** X, Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW. 2000. Penetration of N-nitrosonornicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of ethanol and nicotine. J Oral Pathol Med 29 : 80-5
- **Ellison** RC, Zhang Y, McLennan CE, Rothman KJ. 2001. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. Am J Epidemiol 154 : 740-7
- **Falk** RT, Pickle LW, Brown LM, Mason TJ, Buffler PA, Fraumeni JF, Jr. 1989. Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas. Cancer Res 49 : 4024-9
- **Feigelson** HS, Calle EE, Robertson AS, Wingo PA, Thun MJ. 2001. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). Cancer Causes Control 12 : 895-902
- **Ferrari** P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, et al. 2007. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Int J Cancer 121 : 2065-2072
- **Ferrier** L, Bérard F, Debrauwer L, Chabo C, Langella P, et al. 2006. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. Am J Pathol 168 : 1148-54
- **Fillmore** KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. 2006. Moderate alcohol use and reduced mortality risk : Systematic error in prospective studies. Addiction Research & Theory 14 : 101-32
- **Fioretti** F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. 1999. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. Oral Oncol 35 : 375-8
- **Frank** A, Seitz HK, Bartsch H, Frank N, Nair J. 2004. Immunohistochemical detection of 1, N6-ethenodeoxyadenosine in nuclei of human liver affected by diseases predisposing to hepato-carcinogenesis. Carcinogenesis 25 : 1027-31
- **Freudenheim** JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, et al. 2005. Alcohol consumption and risk of lung cancer : a pooled analysis of cohort studies. Am J Clin Nutr 82 : 657-67
- **Frosst** P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, et al. 1995. A candidate genetic risk factor for vascular disease : a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nature Genet 10 : 111-113
- **Fumeron** F, Betoulle D, Luc G, Behague I, Ricard S, et al. 1995. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. J Clin Invest 96 : 1664-71
- **Gao** YT, McLaughlin JK, Blot WJ, Ji BT, Benichou J, et al. 1994. Risk factors for esophageal cancer in Shanghai, China. I. Role of cigarette smoking and alcohol drinking. Int J Cancer 58 : 192-6
- **Garavello** W, Negri E, Talamini R, Levi F, Zambon P, et al. 2005. Family history of cancer, its combination with smoking and drinking, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14 : 1390-3
- **Genkinger** JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Buring JE, et al. 2006. Alcohol intake and ovarian cancer risk : a pooled analysis of 10 cohort studies. Br J Cancer 94 : 757-62
- **Gerber** M. 2003. Biofactors in the Mediterranean diet. Clin Chem Lab Med 41 : 999-1004
- **Giovannucci** E. 2004. Alcohol, one-carbon

metabolism, and colorectal cancer : recent insights from molecular studies. J Nutr 134 : 2475S-81S

- **Gmel** G, Gutjahr E, Rehm J. 2003. How stable is the risk curve between alcohol and all-cause mortality and what factors influence the shape ? A precision-weighted hierarchical meta-analysis. Eur J Epidemiol 18 : 631-42
- **Go** VL, Gukovskaya A, Pandol SJ. 2005. Alcohol and pancreatic cancer. Alcohol 35 : 205-11
- **Gronbaek** M, Becker U, Johansen D, Tonnesen H, Jensen G, Sorensen TI. 1998. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. Bmj 317 : 844-7
- **Hall** SF, Groome PA, Rothwell D. 2000. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 22 : 317-22
- **Hamajima** N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, et al. 2002. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer 87 : 1234-45
- **Hassan** MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, et al. 2002. Risk factors for hepatocellular carcinoma : synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology 36 : 1206-13
- **Hayes** RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, Brown LM, Fraumeni JF, J.-R., et al. 1999. Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. Cancer Causes Control 10: 27-33
- **Hildesheim** A, Anderson LM, Chen CJ, Cheng YJ, Brinton LA, et al. 1997. CYP2E1 genetic polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. J Natl Cancer Inst 89 : 1207-12
- **Hill** C. 2000. Alcool et risque de cancer, Actualités et dossier en santé publique n° 30. La documentation française, 14-17
- **Hill** C. 2005. La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950. Bull Cancer 92 : 7-11
- **Holman** CD, English DR, Milne E, Winter MG. 1996a. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality : a validation of NHMRC recommendations. Med J Aust 164 : 141-5
- **Holman** CD, English DR. 1996b. Ought low alcohol intake to be promoted for health reasons ? J R Soc Med 89 : 123-29
- **Homann** N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. 1997. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption : methodological aspects and pathogenetic implications. Carcinogenesis 18 : 1739-43
- **Homann** N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamaki H, Lindqvist C, et al. 2000. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers : a microbiological approach to oral cavity cancer. Carcinogenesis 21 : 663-8
- **Horn-Ross** PL, Canchola AJ, West DW, Stewart SL, Bernstein L, et al. 2004. Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13 : 405-11
- **Horn-Ross** PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, et al. 2002. Recent diet and breast cancer risk : the California Teachers Study (USA). Cancer Causes Control 13 : 407-15
- **Howie** NM, Trigkas TK, Cruchley AT, Wertz PW, Squier CA, Williams DM. 2001. Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. Oral Dis 7 : 349-54
- **Hsairi** M, Luce D, Point D, Rodriguez J, Brugere J, Leclerc A. 1989. Risk factors for simultaneous carcinoma of the head and neck. Head Neck 11 : 426-30
- **IARC** Working Group. 1988. Alcohol drinking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 44 : 1-378
- **IARC** Working group. 1999. Acetaldehyde. In Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 71 : 319-35.
- **IARC** Working group, 2007. Attribuable causes of cancer in France in the year 2000. IARC Working group reports, volume 3 : 36-41.
- **Inserm. 2001.** Alcool. Effets sur la santé. Expertise collective. Ed Inserm, 358 p
- **Inserm. 2003**. Alcool : dommages sociaux, abus et dépendance. Expertise collective. Ed Inserm,

536 p
- **Johansen** D, Friis K, Skovenborg E, Gronbaek M. 2006. Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. Bmj 332 : 519-22
- **Kabat** GC, Wynder EL. 1989. Type of alcoholic beverage and oral cancer. Int J Cancer 43 : 190-4
- **Key** J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, et al. 2006. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. Cancer Causes Control 17 : 759-70
- **Klatsky** AL, Armstrong MA. 1993. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality : do red wine drinkers fare best ? Am J Cardiol 71 : 467-9
- **Kleinjans** JC, Moonen EJ, Dallinga JW, Albering HJ, van den Bogaard AE, van Schooten FJ. 1996. Polycyclic aromatic hydrocarbons in whiskies. Lancet 348 : 1731
- **Korte** JE, Brennan P, Henley, SJ, Boffetta P. 2002. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. Am J Epidemiol 155 : 496-506
- **Kuper** H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, et al. 2000. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 85 : 498-502
- **Launoy** G, Milan CH, Faivre J, Pienkowski P, Milan CI, Gignoux M. 1997. Alcohol, tobacco and oesophageal cancer : effets of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption. Br J Cancer 75 : 1389-96
- **La Vecchia** C, Negri E. 1989. The role of alcohol in oesophageal cancer in non-smokers, and of tobacco in non-drinkers. Int J Cancer 43 : 784-5
- **Lee** HS, Yoon JH, Kamimura S, Iwata K, Watanabe H, Kim CY. 1997. Lack of association of cytochrome P450 2E1 genetic polymorphisms with the risk of human hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 71 : 737-40
- **Legleye** S, Rosilio T, Nahon S. 2006. Alcoolisation, un phénomène complexe. Dans Guilbert P., Gautier A. (dir.), Baromètre santé 2005 ; premiers résultats. Inpes, coll. Baromètres santé. 39-47
- **Leo** MA, Lieber CS. 1982. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. N Engl J Med 307 : 597-601
- **Leo** MA, Lieber CS. 1999. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene : adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. Am J Clin Nutr 69 : 1071-85
- **Leuratti** C, Watson MA, Deag EJ, Welch A, Singh R, et al. 2002. Detection of malondialdehyde DNA adducts in human colorectal mucosa : relationship with diet and the presence of adenomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 11 : 267-73
- **Lewis** SJ, Smith GD. 2005. Alcohol, ALDH2, and esophageal cancer : a meta-analysis which illustrates the potentials and limitations of a Mendelian randomization approach. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14 : 1967-71
- **Lieber** CS. 2000. Alcohol : its metabolism and interaction with nutrients. Annu Rev Nutr 20 : 395-430
- **Lieber** CS. 2003. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health 27 : 220-31
- **Longnecker** MP. 1990. A case-control study of alcoholic beverage consumption in relation to risk of cancer of the right colon and rectum in men. Cancer Causes Control 1 : 5-14
- **Lyon** JL, Gardner JW, West DW. 1980. Cancer incidence in Mormons and non-Mormons in Utah during 1967--75. J Natl Cancer Inst 65 : 1055-61
- **Ma** J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, et al. 1997. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. Cancer Res 57 : 1098-102
- **Mack** WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, et al. 2003. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer : cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. Cancer Causes Control 14 : 773-85
- **Maier** H, Born IA, Mall G. 1988. Effect of chronic ethanol and nicotine consumption on the function and morphology of the salivary glands. Klin Wochenschr 66 Suppl 11 : 140-50
- **Maier** H, Gewelke U, Dietz A, Heller WD. 1992. Risk factors of cancer of the larynx : results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg 107 : 577-82

- **Maier** H, Sennewald E, Heller GF, Weidauer H. 1994. Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 110 : 168-73
- **Maillot** F, Farad S, Lamisse F. 2001. Alcool et nutrition. Pathol Biol 49 : 683-8
- **Marshall** JR, Freudenheim J. 2006. Alcohol. In Cancer epidemiology and prevention, 3rd edition, Ed Schottenfeld D and Fraumeni JF, 243-58
- **Mascres** C, Ming-Wen F, Joly J.-G. 1984. Morphologic changes of the esophageal mucosa in the rat after chronic alcohol ingestion. Exp Pathol 25 : 147-53
- **Mashberg** A, Boffetta P, Winkelman R, Garfinkel L. 1993. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. Cancer 72 : 1369-75
- **Maskarinec** G, Morimoto Y, Takata Y, Murphy SP, Stanczyk FZ. 2006. Alcohol and dietary fibre intakes affect circulating sex hormones among premenopausal women. Public Health Nutr 9 : 875-81
- **Mastrangelo** G, Fedeli U, Fadda E, Valentini F, Agnesi R, et al. 2004. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers : synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. Environ Health Perspect 112 : 1188-92
- **Matsuo** K, Ito H, Wakai K, Hirose K, Saito T, et al. 2005. One-carbon metabolism related gene polymorphisms interact with alcohol drinking to influence the risk of colorectal cancer in Japan. Carcinogenesis 26 : 2164-71
- **Mattisson** I, Wirfalt E, Wallstrom P, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. 2004. High fat and alcohol intakes are risk factors of postmenopausal breast cancer : a prospective study from the Malmo diet and cancer cohort. Int J Cancer 110 : 589-97
- **McDonald** JA, Mandel MG, Marchbanks PA, Folger SG, Daling JR, et al. 2004. Alcohol exposure and breast cancer : results of the Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. Cancer Epidemiol Biomark Prev 13 : 2106-16
- **Menvielle** G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. 2004. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. Eur J Cancer Prev 13 : 165-72
- **Miller** PM, Day TA, Carter-Ravenel M. 2006. Clinical implications of continued alcohol consumption after diagnosis of upper aerodigestive tract cancer. Alcohol & alcoholism 41 : 140-42
- **Ministère de la santé et des Solidarités. 2006.** La prise en charge et la prévention des addictions. Plan 2007-2011 : 1-19
- **Mizoue** T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, et al. 2006. Alcohol drinking and colorectal cancer risk : an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 36 : 582-97
- **Morgan** TR, Mandayam S, Jamal MM. 2004. Alcohol and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 127 : S87-96
- **Morton** LM, Zheng T, Holford TR, Holly EA, Chiu BC, et al. 2005. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma : a pooled analysis. Lancet Oncol 6 : 469-76
- **Moskal** A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. 2006. Alcohol intake and colorectal cancer risk : a dose-response meta-analysis of published cohort studies. Int J Cancer 120 : 664-71
- **Mukaiya** M, Nishi M, Miyake H, Hirata K. 1998. Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma : a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. Hepatogastroenterology 45 : 2328-32
- **Muller** P, Hepke B, Meldau U, Raabe G. 1983. Tissue damage in the rabbit oral mucosa by acute and chronic direct toxic action of different alcohol concentrations. Exp Pathol 24 : 171-81
- **Munaka** M, Kohshi K, Kawamoto T, Takasawa S, Nagata N, et al. 2003. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 129 : 355-60
- **Muscat** JE, Wynder EL. 1992. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. Cancer 69 : 2244-51

- **Muto** M, Hitomi Y, Ohtsu A, Ebihara S, Yoshida S, Esumi H. 2000. Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple oesophageal dysplasia in head and neck cancer patients. Gut 47 : 256-61
- **Negri** E, La Vecchia C, Franceschi S. 2000. Re : dietary folate consumption and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 92 : 1270-1
- **Ng** SK, Kabat GC, Wynder EL. 1993. Oral cavity cancer in non-users of tobacco. J Natl Cancer Inst 85 : 743-5
- **Nolen-Hoeksema** S. 2004. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. Clin Psychol Rev 24 : 981-1010
- **OFDT. 2005.** Drogues et dépendances, données essentielles. Editions La découverte. 1-201
- **OMS/FAO. 2003.** Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques. OMS Série des rapports techniques N° 916, Genève. 1-180
- **OMS. 2004.** Global status report.1-88.
- **OMS. 2006.** Cadre de la politique en matière d'alcool dans la Région européenne de l'OMS. 1-30
- **Oneta** CM, Lieber CS, Li J, Ruttimann S, Schmid B, et al. 2002. Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man : induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. J Hepatol 36 : 47-52
- **Park** SM, Lim MK, Shin SA, Yun YO. 2006. Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity and insulin resistance on survival in male cancer patients : National Health Insurance Corporation study. J Clin Oncol 24 : 5017-24
- **Paull** DE, Updyke GM, Baumann MA, Chin HW, Little AG, et al. 2005. Alcohol abuse predicts progression of disease and death in patients with lung cancer. Ann Thorac Surg 80 : 1033-9
- **Poschl** G, Seitz HK. 2004a. Alcohol and cancer. Alcohol Alcohol 39 : 155-65
- **Poschl** G, Stickel F, Wang XD, Seitz HK. 2004b. Alcohol and cancer : genetic and nutritional aspects. Proc Nutr Soc 63 : 65-71
- **Quertemont** E. 2004. Genetic polymorphism in ethanol metabolism : acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. Mol Psychiatry 9 : 570-81
- **Remontet** L, Buemi A, Velten M, Jougla E, Estève J. 2003. Evolution de l'incidence et de la mortalié par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de veille sanitaire. 1-218
- **Reynolds** K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. 2003. Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis. JAMA 289 : 579-88
- **Ribeiro** KC, Kowalski LP, Latorre MR. 2000. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126 : 1079-85
- **Richardson** S, de Vincenzi I, Pujol H, Gerber M. 1989. Alcohol consumption in a case-control study of breast cancer in southern France. Int J Cancer 44 : 84-9
- **Rinaldi** S, Peeters PHM, Bezemer ID, Dossus L, Biessy C, et al. 2006. Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women : the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Causes Control 17 : 1033-43
- **Rohan** TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. 2000. Dietary folate consumption and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 92 : 266-9
- **Roy** P, Esteve J. 1998. Using relative risk models for estimating synergy between two risk factors. Stast Med 17 : 1357-73
- **Ruidavets** JB, Bataille V, Dallongeville J, Simon C, Bingham A, et al. 2004. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. Eur Heart J 25 : 1153-62
- **Salaspuro** MP. 2003. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol 17 : 679-94
- **Schüller** A. 1991. Alcohol y enfermedad. Ed Madrid : Eudema Editores SA, 17-33 et 336-7
- **Seitz** HK, Poschl G, Simanowski UA. 1998. Alcohol and cancer. Recent Dev Alcohol 14 : 67-95
- **Seitz** HK, Matsuzaki S, Yokoyama A, Homann N, Vakevainen S, Wang XD. 2001. Alcohol and cancer. Alcohol Clin Exp Res 25 : 137S-43S
- **Seitz** HK, Stickel F. 2006. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. Biol Chem 387 : 349-60
- **Shi** JQ, Copas J.-B. 2004. Meta-analysis for trend estimation. Stat Med 23: 3-19

- **Simanowski** UA, Stickel F, Maier H, Gartner U, Seitz HK. 1995. Effect of alcohol on gastrointestinal cell regeneration as a possible mechanism in alcohol-associated carcinogenesis. Alcohol 12 : 111-5
- **Slattery** ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. 1999. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8 : 513-8
- **Squier** CA, Cox P, Hall BK. 1986. Enhanced penetration of nitrosonornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. J Oral Pathol 15 : 276-9
- **Stampfer** MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. 1988. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. N Engl J Med 319 : 267-73
- **Stockwell** T, Chikritzhs T, Bostrom A, Fillmore K, Kerr W, et al. 2007. Alcohol-caused mortality in australia and Canada : scenario analyses using different assumptions about cardiac benefit. J Stud Alcohol Drugs. 68, 345-52
- **Tagger** A, Donato F, Ribero ML, Chiesa R, Portera G, et al. 1999. Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma : the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC Study. Int J Cancer 81 : 695-9
- **Talamini** R, Franceschi S, Barra S, La Vecchia C. 1990. The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in non-smokers, and of tobacco in non-drinkers. Int J Cancer 46 : 391-3
- **Talamini** R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, et al. 2002. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk : a case-control study. Cancer Causes Control 13 : 957-64
- **Tamimi** RM, Byrne C, Baer HJ, Rosner B, Schnitt SJ, et al. 2005. Benign breast disease, recent alcohol consumption, and risk of breast cancer : a nested case-control study. Breast Cancer Res 7 : R555-62
- **Taylor** B, Rehm J. 2006. When risk factors combine : the interaction between alcohol and smoking for aerodigestive cancer, coronary heart disease, and traffic and fire injury. Addict Behav. 31, 1522-35
- **Terry** MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, et al. 2006. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. Ann Epidemiol 16 : 230-40
- **Tjonneland** A, Gronbaek M, Stripp C, Overvad K. 1999. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. Am J Clin Nutr 69 : 49-54
- **Tjonneland** A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, et al. 2007. Alcohol intake and breast cancer risk : the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Cancer Causes Control. 18, 361-73
- **Trigg** DJ, Lait M, Wenig BL. 2000. Influence of tobacco and alcohol on the stage of laryngeal cancer at diagnosis. Laryngoscope 110 : 408-11
- **Tuyns** AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, et al. 1988. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol : IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer 41 : 483-91
- **Valentine** JA, Scott J, West CR, St Hill CA. 1985. A histological analysis of the early effects of alcohol and tobacco usage on human lingual epithelium. J Oral Pathol 14 : 654-65
- **Voigt** MD. 2005. Alcohol in hepatocellular cancer. Clin Liver Dis 9 : 151-69
- **Wang** J, Gajalakshmi V, Jiang J, Kuriki K, Suzuki S, et al. 2006. Associations between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 genetic polymorphisms and environmental factors with reference to susceptibility to colorectal cancer : a case-control study in an Indian population. Int J Cancer 118 : 991-7
- **WCRF. 1997.** Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. Ed WCRF/AICR, Washington DC. Chapter Alcohol : 398-403
- **WCRF. 2007.** Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer : a global perspective. Ed WCRF/AICR, Washington DC. Chapter Alcoholic drinks : 157-171
- **Wong** NA, Rae F, Simpson KJ, Murray GD, Harrison DJ. 2000. Genetic polymorphisms of cytochrome p4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease

and hepatocellular carcinoma in a white population : a study and literature review, including meta-analysis. Mol Pathol 53 : 88-93

- **Wu** AH, Wan P, Bernstein L. 2001. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). Cancer Causes Control 12 : 721-32
- **Wynder** EL, Lemon FR, Bross IJ. 1959. Cancer and coronary artery disease among Seventh-Day Adventists. Cancer 12 : 1016-28
- **Yang** CX, Matsuo K, Ito H, Hirose K, Wakai K, et al. 2005. Esophageal cancer risk by ALDH2 and ADH2 polymorphisms and alcohol consumption : exploration of gene-environment and gene-gene interactions. Asian Pac J Cancer Prev 6 : 256-62
- **Yokoyama** A, Kato H, Yokoyama T, Tsujinaka T, Muto M, et al. 2002. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. Carcinogenesis 23 : 1851-9
- **Yokoyama** A, Muramatsu T, Ohmori T, Yokoyama T, Okuyama K, et al. 1998. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. Carcinogenesis 19 : 1383-7
- **Yu** MW, Gladek-Yarborough A, Chiamprasert S, Santella RM, Liaw YF, Chen CJ. 1995a. Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 109 : 1266-73
- **Yu** MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, CJ CH. 1995b. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Res 55 : 1301-5
- **Yu** MW, Chiu YH, Chiang YC, Chen CH, Lee TH, et al. 1999. Plasma carotenoids, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and risk of hepatocellular carcinoma : independent and interactive effects. Am J Epidemiol 149 : 621-9
- **Zaridze** D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. 2000. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer : case-control study from Moscow, Russia. Cancer Causes Control 11 : 363-71
- **Zeka** A, Gore R, Kriebel D. 2003. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks : a meta-regression analysis. Cancer Causes Control 14 : 897-906

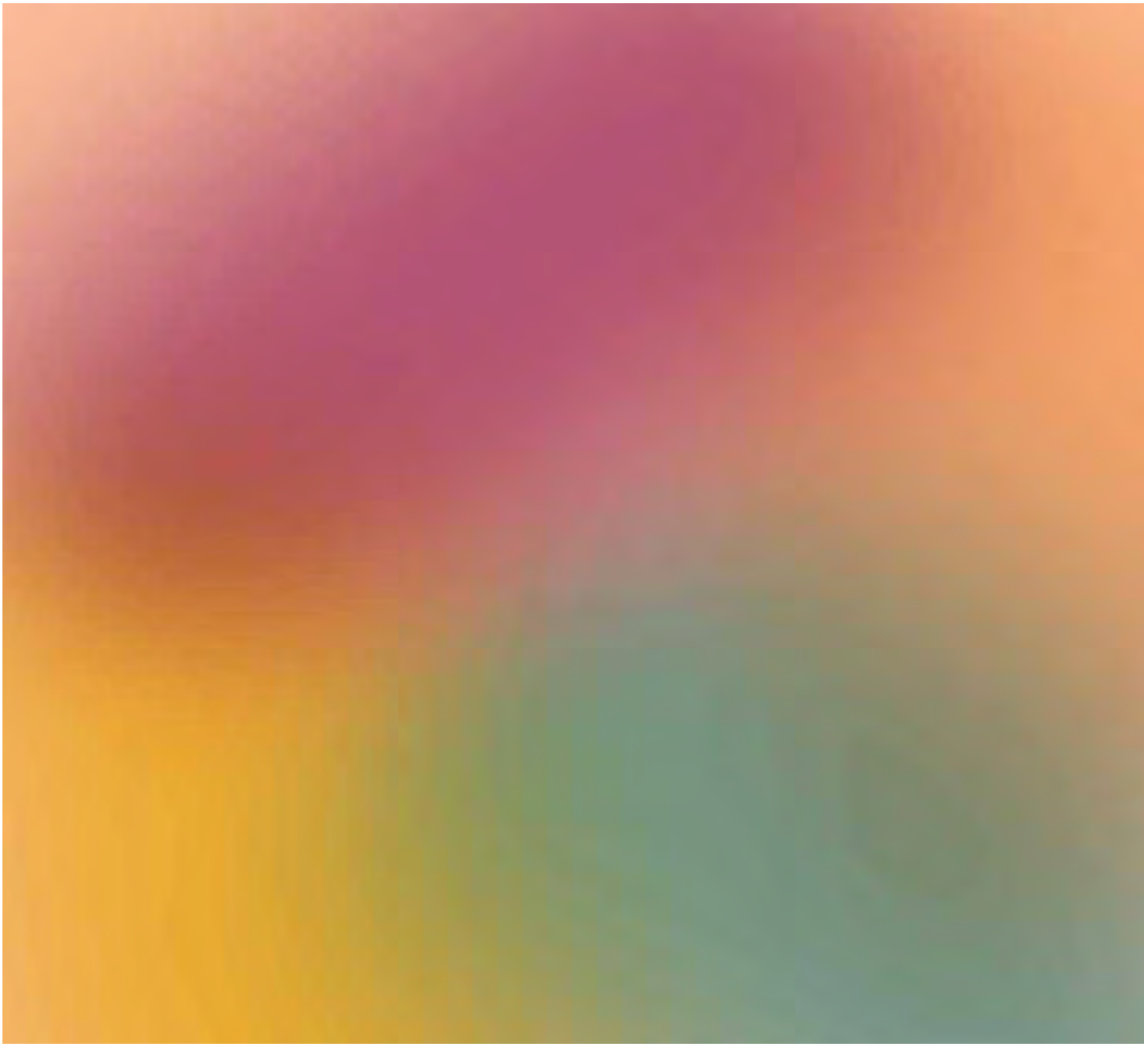
NOTES

NOTES

NOTES

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli
Crédits photos : Fotolia/DR - Illustrations : DR

DÉPOT LÉGAL NOVEMBRE 2007

UN ÉTAT DES LIEUX SUR ALCOOL ET RISQUE DE CANCERS

Ce rapport a été élaboré à la demande de l'Institut National du Cancer par un groupe d'experts du réseau NACRe (Réseau National Alimentation Cancer Recherche) dans le cadre des États Généraux de l'alcool de 2006. Il a pour double objectif de faire le point des connaissances sur les relations entre la consommation d'alcool et le risque de cancer et de contribuer à l'élaboration de recommandations de santé publique.

Les experts ont examiné les articles originaux, les méta-analyses et revues récentes, ainsi que les rapports d'expertise collective français et internationaux publiés dans le domaine. Le rapport passe en revue les cancers pour lesquels la relation avec la consommation d'alcool fait l'objet d'un consensus international. Il s'agit des cancers des voies aérodigestives supérieures, du foie, du sein ainsi que du cancer colorectal. Pour chaque localisation sont examinés la démonstration du risque, l'interaction de l'alcool avec les autres facteurs de risque, la variabilité de réponse individuelle à l'alcool en relation avec les polymorphismes génétiques, la relation dose-effet, l'influence des modalités de consommation, et enfin les mécanismes d'action plausibles.

Après avoir mis en lumière le rôle cancérogène de la consommation de boissons alcoolisées, ce rapport présente les enjeux de santé publique. Il propose des recommandations tant pour la population générale que pour les professionnels de santé. Il souligne enfin les domaines dans lesquels les connaissances demeurent parcellaires et propose des pistes de recherche.

NACRe

INSTITUT NATIONAL DU CANCER