

SESSION 1

ALCOOLISME ET CANCER



Etienne Blanc est Maître de Conférences en biologie moléculaire/biochimie à l'Université Paris Descartes et chercheur à l'unité Inserm UMRS 1124 « Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation cellulaire ». Ses travaux portent sur les effets du métabolisme de l'alcool sur le foie et notamment l'influence des polluants environnementaux sur les enzymes impliqués dans le métabolisme de l'alcool.

Pourquoi l'alcool est-il cancérigène ?

Les mécanismes de cancérogenèse liés à l'alcool sont multiples et restent encore à l'étude. De plus, le cancer ayant une origine multifactorielle, il faut considérer la part attribuable à l'alcool. Les études épidémiologiques montrent que le risque relatif ⁽¹⁾ de décès par cancer augmente avec les quantités d'alcool consommées, et ce, dès les faibles quantités (un verre/jour). Ce risque est relativement élevé pour les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) comparé à celui pour d'autres cancers liés à l'alcool (du foie, du colon-rectum, de l'œsophage, du sein pour la femme).

Les liens entre alcool et cancer sont majoritairement dus au métabolisme de l'éthanol. Pour éliminer l'éthanol, la cellule réalise deux oxydations successives. Ce métabolisme oxydatif conduit à la production de molécules toxiques comme les Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) et l'acétaldéhyde. Les ERO induisent un stress oxydant à l'origine de nombreuses anomalies cellulaires : mutations de l'ADN, altération des protéines, oxydation des membranes des cellules ... De son côté, l'acétaldéhyde est une molécule chimiquement très réactive, capable de se coller à des protéines (altérant leur fonctionnement) ou à l'ADN (modifiant l'expression de certains gènes). L'ensemble de ces anomalies sont des facteurs potentiellement cancérigènes.

Une cellule normale possède des systèmes de réparation et de régulation qui prennent en charge ces molécules ou les dommages qu'elles produisent. Néanmoins ces défenses ont des limites à la fois quantitatives et qualitatives.

D'autres hypothèses liées à la consommation d'alcool sont également envisagées : par exemple, on observe une diminution de la vitamine A qui peut affecter des mécanismes d'apoptose ⁽²⁾ ou de prolifération cellulaire. On constate aussi que le processus de méthylation de l'ADN peut être modifié conduisant à des perturbations épigénétiques ⁽³⁾. Enfin, pour le cancer du sein, une large part est attribuée à un dérèglement hormonal.

Le mode de consommation est également important car il conditionne la « toxicocinétique » de l'éthanol. Une même quantité d'alcool prise rapidement, comme dans le cas du « binge drinking », ou étalée sur longue période aura des conséquences différentes. La bio-disponibilité dépend également de la corpulence d'où une différence homme/femme. Un autre facteur à prendre en compte, notamment dans le cadre des cancers des VADS, est la double consommation d'alcool et de tabac. Associés, ces deux produits toxiques agissent « en synergie » - chacun potentialisant les effets de l'autre - ce qui multiplie les risques de cancers. Par ailleurs, on observe des différences entre les pays, ce qui renforcerait l'hypothèse de l'impact de facteurs environnementaux.

Comment évolue le risque de cancer après l'arrêt de l'alcool ?

Il faut savoir que les différences inter-individuelles sont telles que l'impact d'une même consommation sera différent d'un organisme à l'autre. De plus, on parle de risque et non pas de certitude : un buveur chronique peut ne jamais développer de cancer, en revanche, il développe quasiment toujours une stéatose hépatique (accumulation de graisse dans les cellules du foie).

Il existe assez peu d'études concernant les risques de cancer après un arrêt de consommation d'alcool. Une méta-analyse ⁽⁴⁾ datant de 2011 indique que le risque de développer un cancer de l'œsophage redevient équivalent à celui d'un non buveur après 16 ans d'abstinence. La question reste posée de savoir si l'organisme peut effacer tous les dommages engendrés par la consommation d'alcool. Par exemple, une stéatose hépatique est réversible alors qu'une fibrose (transformation de certaines cellules du foie en tissus plus durs et plus résistants) ne l'est pas. Si le cancer se développe longtemps après l'arrêt de l'alcool, il est impossible de donner un lien de cause à effet. Je dirai qu'un lien est possible, il suffirait par exemple que des mutations liées au stress oxydant aient affecté un gène impliqué dans la division cellulaire, l'expression de ce gène modifié conduisant à la prolifération de la cellule. Comme écrit plus haut, la nature est toutefois très bien faite et les cellules possèdent normalement des systèmes de réparation.



QUESTIONS

SESSION 1

ALCOOLISME ET CANCER



Quelles sont les problématiques de recherche actuelles dans ce domaine et particulièrement dans votre unité ?

On observe que les cancers liés à l'alcool se développent sur un temps relativement long (plus de 20 ans) alors que d'autres maladies apparaissent initialement, comme la stéatose et la fibrose dans le cas du cancer du foie. Les chercheurs émettent l'hypothèse d'une double agression (« double hits hypothesis ») dans la survenue d'un cancer : l'une d'elle serait la consommation d'alcool et l'autre pourrait être par exemple une infection virale, un régime gras ou bien une exposition à des polluants environnementaux.

Dans notre équipe nous nous intéressons à deux domaines : l'étude de l'impact d'une co-exposition alcool et infection avec le virus de l'hépatite C (en collaboration avec une équipe de l'institut Cochin) et l'étude du rôle d'une co-exposition avec

des polluants environnementaux. En effet, des études épidémiologiques et sur des modèles animaux montrent que l'exposition à certains polluants conduit aux mêmes pathologies hépatiques (stéatose, fibrose voire cancer hépatocellulaire). Nous étudions donc, au niveau du foie (pour notre équipe) l'impact de ces co-expositions (polluant et alcool) dans l'apparition des pathologies. D'autres équipes s'intéressent à l'obésité comme facteurs de co-morbidités.

Concernant la carcinogenèse, c'est toujours principalement les effets du stress oxydant qui sont étudiés (dans le cadre des co-expositions ou non). Plus récemment les chercheurs se penchent sur les (dé)régulations épigénétiques (méthylation, microARN impliqués dans la régulation de l'expression des gènes).

Enfin, l'étude de l'impact du microbiote (flore intestinale, buccale, cutanée, etc.) est en plein essor. Même si c'est très à la mode, c'est assez pertinent dans le cadre de l'alcool pour plusieurs raisons : les bactéries commensales sont en effet capables de métaboliser l'alcool (métabolisme oxydatif) avec les mêmes conséquences délétères ; de plus la dérégulation du microbiote peut conduire à la production de toxines bactériennes (lipopolysaccharides) qui transitent vers le foie et activent des mécanismes fibrogéniques.

(1) Risque relatif : risque de décès d'un cancer dans un groupe exposé à l'alcool par rapport à un groupe non exposé.

(2) Apoptose ou « mort programmée de la cellule » est un mécanisme naturel d'auto-élimination pour débarrasser l'organisme des cellules vieillissantes, inutiles ou potentiellement dangereuses.

(3) Epigénétique : les facteurs « épigénétiques », comme la méthylation de l'ADN, régulent l'activité des gènes en facilitant ou en empêchant leur expression.

(4) Méta-analyse : Une méta-analyse est une démarche scientifique qui compile et synthétise les résultats de plusieurs études indépendantes sur un problème donné.

Alcool et cancer : quelques repères

Selon l'OMS, l'alcool représente la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac en France. Il est responsable de 10 % des décès par cancer, soit environ 15 000 décès chaque année.

L'alcool augmente le risque de développer les cancers de la bouche, du larynx et du pharynx, le cancer de l'œsophage ; le cancer colorectal ; le cancer du sein et le cancer du foie. On considère ainsi que **près de 80 % des cancers de l'œsophage, 20 % des cancers du côlon-rectum et 17 % des cancers du sein pour la femme** sont dus à la consommation d'alcool en France.

Aucun type d'alcool n'est plus à risque qu'un autre, tous les types de boissons alcoolisées produisent le même effet : c'est la **quantité d'alcool pur consommée qui expose au risque de développer un cancer**. Les études scientifiques montrent également que **toute consommation régulière d'alcool, même faible, est à risque**.

Les effets de l'alcool sont renforcés quand ils sont associés à ceux du tabac : leurs toxicités conjointes augmentent considérablement les risques de cancers des voies aérodigestives supérieures.

Voir le dossier complet de l'Institut National du Cancer sur www.e-cancer.fr



QUESTIONS



Par Valérie Ruellan
Association départementale
Des Amis de la Santé d'Ille et Vilaine.

ALCOOL ET CANCER : NOS FACTEURS DE RISQUE ET NOS FORCES POUR Y FAIRE FACE

La consommation excessive d'alcool favorisant la survenue de cancer, nous sommes souvent, dans nos associations et mouvements d'entraide, confrontés à cette maladie. Nous avons tenté de rassembler nos expériences et observations au sein de nos groupes de soutien pour réfléchir aux facteurs pouvant accroître le risque de cancer mais aussi à nos forces particulières pour y faire face.

En période de consommation excessive d'alcool

Outre les effets toxiques directs de l'éthanol, beaucoup de facteurs pouvant aggraver le risque de développer un cancer se cumulent. Nous constatons que : la double dépendance à l'alcool et au tabac est fréquente, l'hygiène de vie est dégradée (nourriture, activités physiques, soins corporels ...), les tests de prévention des cancers recommandés (cancer du sein, du côlon...) sont ignorés et les éventuels signaux d'alarme du cancer sont négligés ou masqués par les troubles liés à l'alcoolisation. De plus, les personnes alcooliques prennent souvent des médicaments du système nerveux (anxiolytiques, antidépresseurs, etc.) dont l'association avec l'alcool est mauvaise. Certaines essaient aussi de dissimuler les effets de l'alcool par des artifices comme le bronzage ou des moyens médicamenteux qui ne doivent pas être vraiment recommandables pour la santé.

Si un cancer apparaît pendant cette période de consommation, son traitement sera particulièrement difficile voire insurmontable pour la personne alcoolodépendante : en effet, le besoin de boire sera prioritaire sur le traitement du cancer ; la consommation d'alcool peut même augmenter, comme un moyen de fuir la réalité ou simplement d'en finir ; concernant le traitement contre le cancer, il faut envisager le problème de la consommation chronique d'alcool pendant la chimiothérapie et, enfin, l'extrême difficulté voire l'incapacité pour ces personnes de se plier aux contraintes d'un traitement.

La déclaration d'un cancer peut cependant être un facteur déclenchant du désir d'abstinence.

En période d'abstinence

La période d'abstinence est une lutte mais aussi une renaissance, surtout au début où la personne est sur son « petit nuage rose » ; la question du cancer peut passer en arrière-plan pour éviter de penser à des choses désagréables et **la négligence des signaux d'alarme et des tests de prévention du cancer est souvent persistante.**

Par contre, certains facteurs de risque peuvent diminuer. En effet, le sevrage d'alcool s'accompagne souvent, à moyen terme, d'un sevrage tabagique et la réorganisation de sa vie sans alcool amène une meilleure hygiène de vie dans tous les domaines.

Les anciens buveurs sont néanmoins fragiles et la **déclaration d'un cancer peut être un facteur de rechute** pour ne pas voir ou affronter cette nouvelle maladie et parce que tant qu'à faire, mourir pour mourir ...

Nous constatons que les abstinents ont des atouts pour affronter une autre maladie : Les notions d'acceptation de la maladie, de responsabilité dans le cadre d'un programme de rétablissement physique et mental ont déjà été expérimentées pour la maladie alcoolique. Le vécu d'un combat réussi contre une première maladie, d'une relation suivie avec les médecins, d'un recours à un groupe d'entraide peut faciliter l'implication des patients dans leur traitement et le contact avec les associations de soutien des malades du cancer.

Le malade alcoolique est souvent intolérant à l'incertitude. Dans le cadre de sa maladie alcoolique, le malade abstiné a adopté une démarche active et vigilante qui lui permet d'aborder l'avenir avec confiance quant à l'éventualité de la rechute. Cette démarche l'aidera, dans le cadre du cancer, à être acteur de son rétablissement et à faire face à l'incertitude, même si la plupart des paramètres qui peuvent provoquer une récurrence lui échappent.

Le cancer d'un proche est fréquent dans nos associations mais l'acceptation et le lâcher prise appris dans l'abstinence sont des armes pour l'accepter.



TABLE RONDE



Etienne Blanc
est chercheur à
l'unité Inserm
UMRS 1124.



Valérie Ruellan
est présidente
de l'association
départementale Des
Amis de la Santé
d'Ille et Vilaine.



Jean
est membre
des Alcooliques
Anonymes.



Christiane Bochatay
est chargée de
mission auprès
de l'Inserm et de
la SFA au sein de
l'association Alcool
Ecoute Joie et Santé.



Bertrand Nalpas
est directeur de
recherche Inserm,
chargé de mission
sur les addictions
(Mission Associations
Recherche &
Société), et médecin
addictologue (CHU
Caremeau, Nîmes).