

# 12

## Susceptibilité génétique et maladies liées à l'alcool

Une susceptibilité génétique individuelle aux effets de l'alcool peut prendre son origine dans l'existence d'un polymorphisme des enzymes de son métabolisme. Un polymorphisme génétique a été mis en évidence au niveau du gène de l'aldéhyde déshydrogénase *ALDH2*, essentiellement dans les populations asiatiques. Dans la famille polygénique de l'alcool déshydrogénase, les gènes *ADH2* et *ADH3* sont polymorphes.

### Polymorphisme génétique et cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS)

La particularité des populations asiatiques de présenter avec une fréquence élevée un déficit en *ALDH2* conduit à distinguer ces populations des populations non asiatiques pour l'analyse des risques de cancer, en particulier des VADS, liés à une consommation d'alcool.

#### Populations asiatiques

Le déficit en *ALDH2* (génotype *ALDH2\*2*), protège des maladies liées à la consommation d'alcool dans la population générale parce qu'il entraîne une intolérance à l'alcool ; ce génotype est donc moins fréquemment retrouvé chez les buveurs. En revanche, chez les individus qui boivent malgré ce défaut génétique, les conséquences pourront être très dommageables, en raison de l'accumulation d'acétaldéhyde. Il faut noter que le génotype homozygote *ALDH2\*2/2\*2* n'est presque jamais vu chez les alcooliques, car il entraîne un déficit enzymatique complet. Dans la population japonaise (Yokoyama et coll., 1996, 1998, 1999, 2001), la présence de l'allèle *ALDH2\*2* est liée à une augmentation du risque de tous les cancers chez les grands consommateurs (tableau 12.I), et en particulier des cancers des cellules squameuses des VADS, également liés au tabac. Un déficit en *ALDH2* augmente également le risque d'atteintes cancéreuses multiples, surtout au niveau de l'œsophage (Yokoyama et coll., 1998 et 2001, Muto et coll., 2000).

**Tableau 12.I : Effets du génotype *ALDH2\*1/2\*2* chez les consommateurs excessifs japonais**

Référence	Type de cancer	Odds ratio (IC 95 %) ( <i>ALDH2*2/2*1</i> vs <i>ALDH2*1/2*1</i> )
Yokoyama et coll., 1998	Tous types*	5,4 (3,5-8,4)
Yokoyama et coll., 2001	Cavité orale	18,5 (7,7-44,4)
Yokoyama et coll., 2001	œsophage	13,5 (8,1-22,6)
Yokoyama et coll., 1998	Cancers multiples (toutes localisations)	21,0 (6,9-64,5)
Yokoyama et coll., 1998	Cancers multiples œsophage	54,2 (11,5-255,2)
Muto et coll., 2000	Parmi cancers tête-cou, LVL (dysplasies œsophagiennes multiples)	4,6
Yokoyama et coll., 2001	Estomac	4,4 (1,9-9,9)
	Estomac parmi tête-cou et/ou œsophage	110,6 (13,7-891,7)

\* oropharynx, œsophage, poumon, rein, estomac, côlon, mais pas foie (OR = 0,71)

Il existe une interaction entre le polymorphisme et la consommation d'alcool sur le risque de ces cancers, mais l'interaction avec la quantité d'alcool n'est jamais testée statistiquement. La plupart des études ne considèrent que des consommateurs excessifs. Cet effet d'interaction est probable, puisque le risque de cancer de la cavité orale semble plus faible dans une population de consommateurs tous niveaux (*odds ratio* (OR) = 2,9 ; Nomura et coll., 2000) que chez les consommateurs excessifs (tableau 12.I). Une étude (Yokoyama et coll., 1996) ne montre pas de différence significative de risque de cancer de l'œsophage lié au déficit en ALDH2 entre sujets alcoolodépendants (consommation moyenne 120 ± 53 g d'éthanol/j) et consommateurs non alcoolodépendants (consommation moyenne 48 ± 13 g/j).

Le génotype alcool déshydrogénase *ADH2\*1* entraîne un métabolisme de l'alcool plus lent et pourrait ainsi « protéger » des effets indésirables à court terme dus à *ALDH2\*2*, comme le flush ; ceci pourrait conduire les sujets *ALDH2\*2* à consommer plus. Ainsi, le génotype *ADH2\*1* augmente le risque de cancers des VADS dans les populations asiatiques, en interaction avec *ALDH2\*2* (Yokoyama et coll., 1999, 2001) (tableau 12.II).

Les polymorphismes de *CYP2E1* ne sont généralement pas associés au risque de cancer des VADS : œsophage (Morita et coll., 1997), tête-cou (Morita et coll., 1999), cavité orale (Katoh et coll., 1999) dans les populations asiatiques. De manière inconstante ou faible, des associations ont été décrites entre les variants génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, glutathion *S*-transférases (GST) (Katoh et coll., 1999 ; Nomura et coll., 2000 ; Morita et coll., 1997, 1999), autres cytochromes P 450, *N*-acétyl transférase 2 (NAT2) (Morita et coll., 1999) et les cancers des VADS chez les Asiatiques, mais pas en Europe (tableau 12.III). Là encore, les interactions avec l'alcool ne sont pas testées, alors que ces polymorphismes ne semblent pas influencer la consommation.

**Tableau 12.II : Risque de cancer des VADS en fonction des génotypes *ADH2* et *ALDH2*, séparés ou réunis chez des consommateurs excessifs japonais<sup>1</sup> (d'après Yokohama et coll., 2001)**

Polymorphisme	Odds ratio de cancer	
	Tête-cou	Œsophage
<i>ADH2</i> *1/2*1	6,7	2,6
<i>ALDH2</i> *1/2*2	18,5	13,5
<i>ADH2</i> *1/2*1 + <i>ALDH2</i> *1/2*2	121,8	40,4

<sup>1</sup>: 526 alcooliques non cancéreux, 159 alcooliques avec cancers aérodigestifs - 33 bouche/pharynx/larynx ; 112 œsophage ; 38 estomac ; 22 à localisation multiple (2 ou 3 organes atteints)

**Tableau 12.III : Association entre polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et cancers des VADS chez les Asiatiques**

Polymorphisme	Odds ratio de cancer	
	Tête-cou/cavité orale	Œsophage
CYP1A1 <sup>1</sup>	4,1/pas d'association	Pas d'association
GSTM1 <sup>2</sup>	1,8-2,5/pas d'association	Pas d'association
GSTP1 <sup>3</sup>	2,4/-	-
GSTT1	-/pas d'association	-
NAT2 <sup>4</sup>	2,7/-	-

<sup>1</sup>: Val/Val ; <sup>2</sup>: allèle nul ; <sup>3</sup>: AA ; <sup>4</sup>: lent + intermédiaire

### Autres populations

Les études ne montrent pas d'augmentation significative du risque des cancers des VADS avec le génotype *ADH3* dans les études les plus importantes (Bouchardy et coll., 2000 ; Harty et coll., 1997 ; Olshan et coll., 2001). Une tendance à l'augmentation du risque (non significative) a été retrouvée avec le génotype *ADH3*\*1/3\*1 en France (voies aérodigestives supérieures : OR = 1,4) (Bouchardy et coll., 2000) et à Porto Rico (oropharynx : OR = 1,5). (Harty et coll., 1997), mais pas aux États-Unis (carcinomes tête-cou : OR homozygotes *ADH3*\*1 = 0,9, OR hétérozygotes = 0,8) (Olshan et coll., 2001). À Porto Rico, on observe une interaction significative entre le génotype et la consommation d'alcool (l'alcool augmente le risque surtout chez les sujets *ADH3*\*1/3\*1), mais pas en France ni aux États-Unis. Cependant, pour estimer correctement l'interaction, les études devraient porter sur au moins 1 000 à 2 000 cas (Olshan et coll., 2001).

Concernant le CYP2E1, on dispose de deux études négatives en France (cancers des VADS, Lucas et coll., 1996) et en Allemagne (larynx, Jahnke et coll., 1996) et d'une étude positive en France (Bouchardy et coll., 2000). Dans l'étude française la plus récente, les allèles rares de CYP2E1 sont plus fréquents

dans les cancers de l'oropharynx (C/DraI → OR = 2, c2/RsaI → OR = 2,6) et du larynx (C → OR = 1,8). L'interaction avec l'alcool n'est pas significative, mais le risque de cancer de l'oropharynx est le plus élevé chez les consommateurs de plus de 80 g par jour porteurs de C (OR = 5,8) ou de c2 (OR = 7,2) *versus* autres consommateurs, autres génotypes (Bouchardy et coll., 2000). Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études à grande échelle, étant donné la faible fréquence des allèles rares.

### Autres cancers

Chez les Asiatiques, les polymorphismes des enzymes ALDH2 et ADH2 ne semblent pas associés à une modification du risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les consommateurs, contrairement aux cancers des VADS, par exemple (Yokoyama et coll., 1998 ; Takeshita et coll., 2000). Dans la population générale, les gènes *ALDH2\*2* (enzyme déficiente) et accessoirement *ADH2\*2* (enzyme à métabolisme rapide) sont protecteurs vis-à-vis de ces cancers (comme des autres maladies) où la consommation d'alcool joue un rôle, car ils protègent d'une consommation excessive.

Chez les Caucasoïdes, une étude montre une augmentation de l'allèle c2 du gène *CYP2E1* dans le CHC chez les grands consommateurs, en comparaison aux grands consommateurs non atteints (Ladero et coll., 1996). Cette association n'est pas retrouvée dans une autre étude, mais les contrôles étaient des sujets sains, non consommateurs excessifs (Wong et coll., 2000a).

Chez les femmes américaines, le polymorphisme du gène de l'*ADH3* pourrait influencer le risque de cancer du sein en relation avec la consommation d'alcool et le statut hormonal. Dans une première étude, une interaction avec la consommation d'alcool a été observée (Freudenheim et coll., 1999) : le risque lié au génotype *ADH3\*1/3\*1* est plus élevé chez les consommatrices au-dessus de la médiane (l'alcool n'augmente le risque que dans ce génotype (OR *ADH3\*1/3\*1* = 2,3, OR alcool = 1,6 [NS], mais OR *ADH3\*1/3\*1*, alcool bas = 1 et OR *ADH3\*1/3\*1*, alcool élevé = 3,6, comparé à *ADH3\*2*, alcool bas). Ce résultat n'est trouvé que chez les femmes non ménopausées. Dans la *Nurses' health study* (Hines et coll., 2000), le polymorphisme *ADH3* n'est pas associé au cancer du sein et ne modifie pas l'effet de la consommation d'alcool sur celui-ci chez les femmes ménopausées, le nombre de femmes non ménopausées étant trop faible pour être analysé indépendamment. Le niveau de consommation était également très bas dans cette étude et pourrait expliquer le manque d'effet observé.

En Corée du Sud (Park et coll., 2000), les allèles nuls de *GSTM1* et *GSTT1* sont associés à un risque accru de cancer du sein, surtout chez les femmes préménopausées (OR *GSTM1* = 2,0, OR *GSTT1* = 1,7). L'interaction entre la consommation d'alcool et le génotype *GSTM1* est significative (P = 0,03).

Le risque le plus élevé s'observe chez les femmes avant la ménopause, consommant de l'alcool et possédant les 2 allèles nuls (OR = 5,3 [1,0-27,8]).

Chez les Asiatiques, le risque de cancer colorectal est également augmenté de 2 à 3 fois chez les consommateurs excessifs porteurs de l'allèle *ALDH2\*2* par comparaison aux consommateurs excessifs non porteurs de cet allèle (Yokoyama et coll., 1998 ; Kiyohara, 2000).

Il existe une susceptibilité génétique au cancer colorectal associée au polymorphisme C677 → T (Ala → Val) de la MTHFR (*methylene tetra hydrofolate reductase*), enzyme du métabolisme des folates. Dans une grande étude prospective américaine, la *Health professional's follow-up study*, le déficit en folates et l'excès d'alcool diminuent ou annulent l'effet protecteur du génotype 677 TT (val/val) ; autrement dit, ce génotype est surtout protecteur chez les faibles consommateurs d'alcool (Chen et coll., 1999). Dans l'ensemble de la population, l'*odds ratio* est de 0,57, mais, chez les faibles consommateurs, l'*odds ratio* est de 0,11. L'excès d'alcool est souvent lié à un déficit en folates, mais l'étude ne montre pas si l'interaction avec l'alcool est secondaire à celle avec les folates. Concernant les adénomes, l'interaction avec l'alcool n'est pas retrouvée dans cette étude, ou est inversée dans une autre étude (une consommation modérée d'alcool diminue le risque chez les TT (Ulrich et coll., 1999). L'interaction n'est pas retrouvée pour les polypes (Ulrich et coll., 2000).

## Maladies alcooliques du foie

L'hypothèse d'une prédisposition génétique à la cirrhose alcoolique (CA) a pour origine un travail mené par Hrubec et Omenn en 1981. Les auteurs ont comparé les taux de concordance pour l'alcoolodépendance, la psychose alcoolique, la cirrhose et la pancréatite chez des jumeaux masculins monozygotes (MZ) ou dizygotes (DZ). Cent quarante paires de jumeaux MZ avaient au moins un des deux membres affectés de CA ; chez les 140 frères jumeaux correspondants, 11 avaient également une CA, soit un taux de concordance de 14,6 (22/151). Chez les 215 paires DZ avec au moins un des deux membres affectés, 6 des 215 frères correspondants avaient également une CA, soit un taux de concordance de 5,5 ; la différence entre les taux de concordance était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

Toutefois, lorsqu'on s'intéressait aux seules paires de jumeaux où les deux membres étaient consommateurs excessifs (l'abus d'alcool étant un prérequis pour la constitution de la CA) les résultats variaient sensiblement : chez les 16 paires MZ où l'un des deux avait une CA, 3 frères étaient également affectés, soit un taux de concordance de 31,5 (6/19) ; chez les 12 paires DZ, 3 frères avaient également une CA, soit un taux de concordance de 40 (6/15), la différence entre jumeaux MZ et DZ n'étant plus significative.

### Polymorphismes des enzymes du métabolisme de l'alcool

Chez les Asiatiques, la proportion de sujets porteurs des allèles *ALDH2\*1* ou *ADH2\*1* est constamment plus élevée chez les patients avec cirrhose alcoolique que dans les populations de témoins non consommateurs excessifs, en raison d'une moins grande sensibilité à l'alcool de ces sujets et donc de leur plus grande propension à boire que les porteurs de *ALDH2\*2* ou *ADH2\*2*.

Une augmentation de la fréquence des porteurs d'un déficit en *ALDH2* (présence de l'allèle *ALDH2\*2*) ne semble donc pas être retrouvée chez les consommateurs excessifs avec cirrhose par rapport aux consommateurs excessifs sans cirrhose, contrairement à ce qui a été vu pour les cancers des VADS. Dans une étude récente réalisée en Chine, la fréquence du déficit en *ALDH2* est ainsi beaucoup plus faible chez les consommateurs excessifs cirrhotiques (8 %, n = 116) que chez les consommateurs excessifs avec cancer de l'œsophage (31 %, n = 59), les témoins (29 %, n = 105) ou les cirrhoses non alcooliques (28 %, n = 58) (Chao et coll., 2000). Cette équipe avait pourtant publié une tendance non significative à l'augmentation du déficit en *ALDH2* dans la cirrhose alcoolique, mais sur 27 patients seulement (9 % vs 6 % chez les consommateurs excessifs non cirrhotiques) (Chao et coll., 1994). L'absence de relation entre présence de l'allèle *ALDH2\*2* et développement d'une cirrhose alcoolique pourrait suggérer un rôle direct de l'alcool dans la toxicité hépatique, plutôt qu'un effet de l'acétaldéhyde.

Une augmentation de la fréquence du génotype *ADH2\*2-2* chez des patients consommateurs excessifs atteints de cirrhose alcoolique a été montrée dans une série courte (Yamauchi et coll., 1995) ; ce résultat n'a pas été retrouvé dans l'étude de Chao et coll. (2000).

Chez les Caucasoïdes, le polymorphisme de l'*ADH3* a été étudié, avec des résultats discordants dans deux séries courtes. Une association positive a été rapportée en Grande-Bretagne entre génotype *ADH3\*1* et cirrhose et/ou pancréatite chronique (55,1 % chez 79 contrôles sains vs 62,7 % chez 59 sujets cirrhotiques et 65,4 % chez 13 patients souffrant de pancréatite chronique) (Day et coll., 1991). Une étude française observe qu'il n'y a pas d'association (31 cirrhoses alcooliques, 25 cirrhoses non alcooliques, 62 buveurs excessifs non malades, 43 buveurs modérés non malades) (Poupon et coll., 1992).

Les polymorphismes de *CYP2E1* (*RsaI* et *DraI*) ne sont pas clairement impliqués dans les maladies hépatiques alcooliques, chez les Asiatiques comme chez les Caucasoïdes. Chez les Caucasoïdes, une seule étude montre une augmentation significative de l'allèle *c2* dans les maladies alcooliques du foie (Pirmohamed et coll., 1995), plusieurs autres ne montrant pas d'effet significatif de *c2* ou *C* (métaanalyse de Wong et coll., 2000a) (tableau 12.IV).

L'allèle rare du polymorphisme *TaqI* de *CYP2E1* semble associé à une réduction du risque de maladie alcoolique du foie (OR = 0,33 [0,12-0,78]) (Wong et coll., 2000a), mais il a été très peu étudié. Dans ces études, il n'est pas exclu

**Tableau 12.IV : Métaanalyse du risque de maladie alcoolique du foie (MAF) lié à l'allèle c2 (polymorphisme RsaI/PstI) de CYP2E1 (d'après Wong et coll., 2000a)**

Pays d'origine	MAF et/ou cirrhose*	Contrôles sains*	Poids relatif de l'étude (%)	Odds ratio (95 % IC)
États-Unis	0/86	2/78	3,4	0,41 (0,02-8,59)
Grande-Bretagne	2/122	25/750	10,9	0,48 (0,05-1,98)
Italie	3/112	10/228	12,3	0,60 (0,16-2,22)
Espagne	2/116	7/274	9,6	0,67 (0,14-3,27)
Grande-Bretagne	3/74	6/216	11,2	1,48 (0,36-6,07)
France	9/220	13/520	18,7	1,66 (0,70-3,95)
Grande-Bretagne	14/480	4/242	14,7	1,79 (0,58-5,49)
États-Unis	5/106	1/64	6,0	3,12 (0,36-27,3)
Grande-Bretagne	19/190	3/200	13,2	7,30 (2,12-25,1)
	57/1 506	71/2672	100,0	1,41 (0,78-2,55)

\* nombre d'allèles c2/nombre total d'allèles

que les facteurs génétiques ne jouent un rôle que chez les consommateurs, mais les données ne permettent pas d'étudier les interactions éventuelles (les comparaisons sont faites soit avec des sujets sains, soit avec des consommateurs excessifs non atteints, mais trop peu nombreux et/ou mal explorés).

### Cytokines

Les gènes des cytokines, médiateurs de l'inflammation, sont des candidats « naturels », par leurs effets biologiques, pour le risque de maladies alcooliques du foie. L'étude de leurs polymorphismes pourrait préciser leur influence dans la physiopathologie de ces maladies. On dispose actuellement de peu d'études, qui nécessitent des confirmations.

Le génotype GA du polymorphisme -238G → A du promoteur du TNF $\alpha$  (proinflammatoire) augmente le risque de stéatohépatite (stéatose + nécrose inflammatoire) parmi des sujets souffrant d'hépatite alcoolique (OR vs non stéatohépatite = 4, P < 0,05 ; OR vs contrôles sains = 2,5, P = 0,06) (Grove et coll., 1997, Grande-Bretagne, 145 contrôles sains, 150 malades alcooliques du foie, consommant au moins 80 g d'alcool/j depuis 10 ans, dont 118 cirrhoses, 58 stéatohépatites, 48 avec les deux, 22 avec stéatose seule ou fibrose modérée).

L'allèle rare du polymorphisme -627C → A de l'interleukine 10, anti-inflammatoire est augmenté dans les maladies hépatiques alcooliques sévères (OR vs contrôles = 2, OR vs alcooliques non malades, ou peu sévères = 1,8) (Grove et coll., 2000, Grande-Bretagne, 227 contrôles sains, 287 maladies alcooliques hépatiques sévères, 107 avec stéatose seule ou pas de maladie

hépatique). Il existe un argument fonctionnel pour un rôle direct : l'allèle A diminue la transcription de l'IL 10.

Deux études réalisées sur des petits échantillons ont porté sur un polymorphisme de l'antagoniste du récepteur de l'IL 1. Au Japon, l'allèle rare A1 de ce gène est plus fréquent (14,9 % *vs* 2,9 %) chez des sujets consommateurs excessifs avec fibrose que sans fibrose. Dans les fibroses, les porteurs de cet allèle boivent moins en consommation cumulée (Takamatsu et coll., 1998). En Espagne, cet allèle est plus fréquent chez des consommateurs excessifs que chez des contrôles sains, mais l'association avec la maladie hépatique alcoolique n'est pas retrouvée (Pastor et coll., 2000).

Deux polymorphismes de l'*IL1 bêta* ont également été étudiés au Japon (142 patients avec maladie alcoolique du foie, 30 grands consommateurs sans maladie, 218 contrôles sains) (Takamatsu et coll., 2000). Les porteurs de l'allèle 2 du promoteur (-511) sont plus fréquents chez les sujets cirrhotiques que dans tous les autres groupes de l'étude. Un haplotype allèle 2 – 511/allèle 1 + 3953 (exon 5) est associé au développement de la cirrhose alcoolique.

### **Apolipoprotéine E**

Il existe un polymorphisme fonctionnel de l'apolipoprotéine E : 3 allèles  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  et  $\epsilon 4$  codent pour 3 isoformes protéiques E2, E3, et E4. Il existe d'innombrables études sur l'influence de ce polymorphisme dans les dyslipoprotéïnémies, la maladie coronarienne, la maladie d'Alzheimer... Ce polymorphisme n'est pas lié à la cirrhose alcoolique (75 patients, 54 contrôles), mais la forme E2 est associée à une meilleure fonction hépatocellulaire chez les patients (Giraud et coll., 1998).

### **Époxyde hydrolase**

L'époxyde hydrolase est une enzyme microsomale présente dans les gonades, reins, poumons et foie. Dans le foie, elle participe au métabolisme des xénotiques et dans la « réparation » des lésions induites par la lipoperoxydation, phénomène dont on connaît la fréquence au cours du métabolisme de l'éthanol. Deux mutations génétiques sont connues : sur l'exon 3 (mutation T à la place de C conduisant à une histidine à la place de la tyrosine en position 113) et sur l'exon 4 (mutation A à la place de G, d'où une arginine à la place d'une histidine en 139). Ces mutations conduisent respectivement à une enzyme de faible ou forte activité. Une mutation homozygote à l'exon 3 est associée au risque de cancer du poumon chez les Caucasoïdes et de cancer du foie chez les Asiatiques. La comparaison des profils de l'époxyde hydrolase a été étudiée chez 61 patients ayant une maladie alcoolique du foie, sur 46 prélèvements autopsiques de carcinomes hépatocellulaires (CHC) et chez 203 donneurs de sang (groupe contrôle) (Wong et coll., 2000b). Il n'y avait pas de différence au niveau de l'exon 3, mais les mutations hétérozygotes et homozygotes au niveau

de l'exon 4 étaient plus fréquentes chez les patients consommateurs excessifs. Cette observation, qui suggère un rôle potentiel du polymorphisme de l'enzyme dans la survenue d'une maladie alcoolique du foie, doit être tempérée par d'autres données provenant du même travail : ce résultat n'était pas observé dans le groupe CHC pourtant constitué de patients avec cirrhose ; 52 % des patients avec maladie alcoolique du foie avaient un polymorphisme « normal » au niveau de l'exon 4 ; enfin, les témoins étaient non exposés (sujets ni consommateurs excessifs ni atteints d'une maladie du foie).

### Collagène

La cirrhose est caractérisée par le dépôt de collagène dont le type principal dans le foie est le type I. Un polymorphisme a été décrit aux deux loci codant pour les deux chaînes constitutives du collagène I : COL1A1 situé sur le chromosome 17 et codant pour la chaîne  $\alpha 1(1)$ , COL1A2 situé sur le chromosome 7 et codant pour la chaîne  $\alpha 2(1)$ . Il a été montré que l'allèle mineur du COL1A2 était associé avec des maladies alcooliques du foie plus sévères (Christa et coll., 1992) ; ce résultat n'a toutefois pas été retrouvé par d'autres auteurs (Bashir et coll., 1992).

### Protection cardiovasculaire

L'effet protecteur de l'alcool sur le risque cardiovasculaire est lié en grande partie à l'augmentation du HDL-cholestérol (HDL-C). Cet effet semble renforcé chez les sujets porteurs de certains génotypes *ADH3* et du gène de la protéine de transfert de cholestérol estérifié (CETP).

#### **ADH3**

Une consommation modérée d'alcool est associée à un risque réduit d'infarctus, quel que soit le génotype d'*ADH3*. L'association la plus forte est toutefois retrouvée chez les hommes homozygotes *ADH3\*2/3\*2* ( $\gamma 2\gamma 2$ ) consommant au moins 14 g d'alcool par jour (Hines et coll., 2001) (*Physicians' health study* : 374 infarctus, 770 contrôles appariés) (tableau 12.V).

Cet effet est associé à une plus forte augmentation des concentrations de HDL-cholestérol chez les consommateurs que chez les non-consommateurs (figure 12.1).

Ce résultat est compatible avec l'hypothèse du rôle protecteur de l'alcool lui-même (plutôt que des autres composés des boissons) sur le risque cardiovasculaire : une élimination plus lente de l'alcool, due au déficit en *ADH3*, accentuerait l'effet bénéfique d'une consommation modérée d'alcool sur le risque cardiovasculaire. Ce polymorphisme a le même effet sur le HDL-cholestérol chez les femmes ménopausées dans la *Nurses' health study* (pour

**Tableau 12.V : Risque relatif (*odds ratio*) d'infarctus associé au génotype de l'ADH3 en fonction de la consommation d'alcool (analyse multivariée) (d'après Hines et coll., 2001)**

Consommation d'alcool	Odds ratio d'infarctus		
	$\gamma_1\gamma_1$ ( $ADH3^{*1/3^{*1}}$ )	$\gamma_1\gamma_2$ ( $ADH3^{*1/3^{*2}}$ )	$\gamma_2\gamma_2$ ( $ADH3^{*2/3^{*2}}$ )
< 1 verre/semaine	1,0 (référence)	1,01 (0,58-1,75)	0,59 (0,28-1,23)
$\geq 1$ verre/semaine, < 1/jour	1,11 (0,67-1,84)	0,66 (0,40-1,08)	1,02 (0,55-1,88)
$\geq 1$ verre/jour	0,62 (0,34-1,13)	0,68 (0,40-1,15)	0,14 (0,04-0,45)

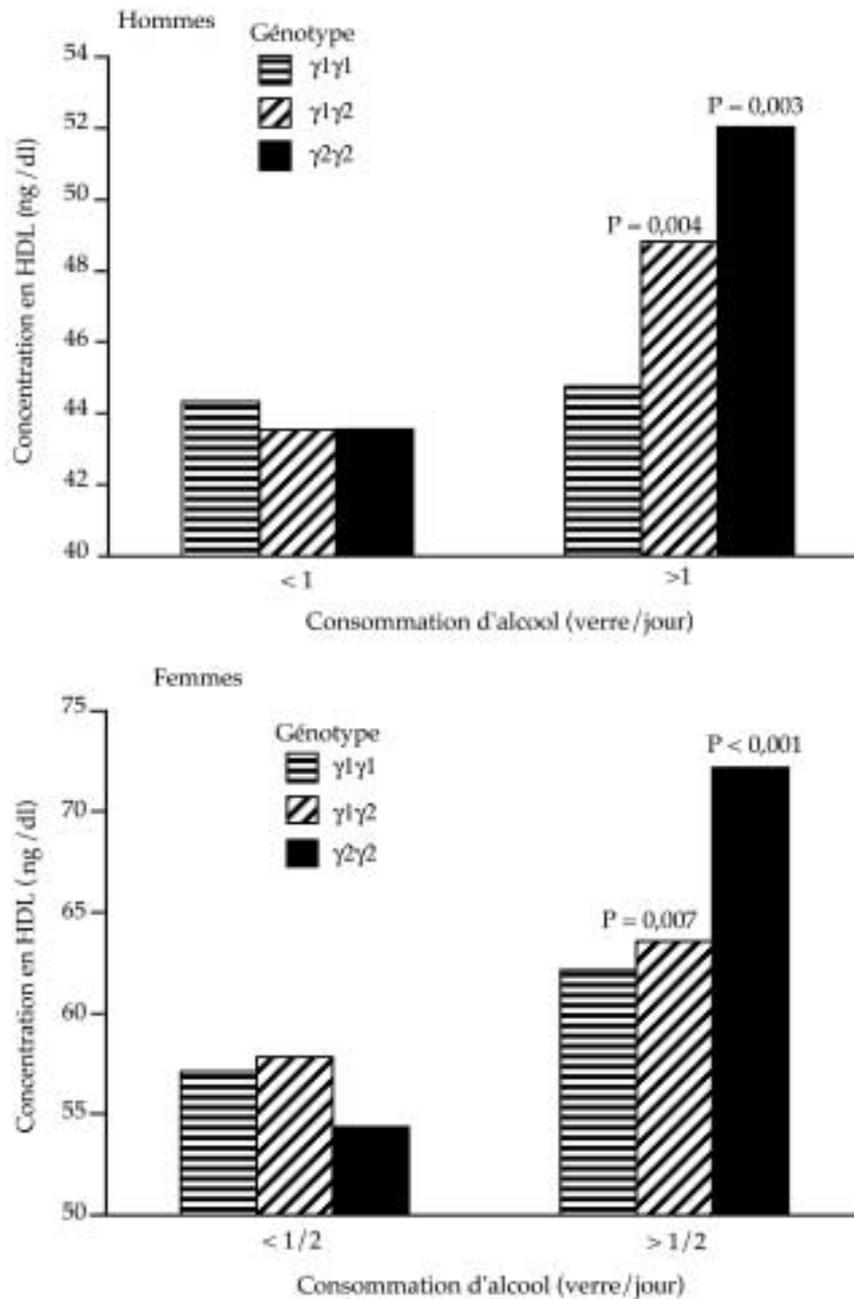
P interaction génotype/consommation d'alcool = 0,02

une consommation de 7g/j), mais l'impact sur le risque cardiovasculaire n'a pu être testé en raison de la rareté de ces événements chez la femme.

### Protéine de transfert de cholestérol estérifié (CETP)

La CETP est impliquée dans le métabolisme des HDL : elle transfère du cholestérol estérifié des HDL vers les lipoprotéines à apoB en échange de triglycérides. Les sujets déficitaires en CETP ont des concentrations de HDL extrêmement élevées. La consommation modérée d'alcool protège de l'infarctus en partie par une élévation du cholestérol HDL liée à une diminution de l'activité CETP. Le polymorphisme TaqI B du gène de la CETP est constamment associé au HDL : l'allèle B2 augmente le HDL. Dans l'étude ECTIM (Étude cas-témoins sur l'infarctus du myocarde : environ 700 cas et 700 témoins de sexe masculin), ce résultat est particulièrement significatif ( $p < 0,0001$ ) (Fumeron et coll., 1995). Cependant, la protection cardiovasculaire liée à l'augmentation du HDL-cholestérol par l'alcool semble restreinte aux sujets porteurs du génotype de la CETP TaqI B2B2. L'effet bénéfique du génotype apparaît au-dessus de 25 g/j d'alcool pour les concentrations en HDL et de 50 g/j pour le risque d'infarctus (tableaux 12.VI et 12.VII). Cet effet est une interaction avec l'éthanol, quelle que soit son origine (vin ou autre...) puisqu'il s'observe dans des pays aussi différents en termes de types de consommation que l'Irlande du Nord (Belfast) et la France (Lille, Strasbourg, Toulouse).

Cet effet bénéfique lié à l'allèle B2 avait été observé en Finlande, mais chez les hétérozygotes. Ce résultat n'a pas été observé dans d'autres études, soit par manque de puissance (Corella et coll., 2000, Espagne), soit par manque de sujets déclarant une consommation supérieure à 25 g d'alcool/j (étude Framingham). Le polymorphisme TaqIB est intronique, vraisemblablement sans rôle direct (marqueur uniquement). Un polymorphisme en 5' du gène, dont la fonctionnalité a été démontrée *in vitro*, semble expliquer l'effet de TaqIB par déséquilibre de liaison (Corbex et coll., 2000). D'autres variants codants,



**Figure 12.1 : Effet du génotype de l'ADH3 sur le HDL cholestérol en fonction de la consommation d'alcool (d'après Hines et coll., 2001)**

Chez les hommes (*Physicians' health study*, n = 385, P interaction = 0,05) et chez les femmes (*Nurses' health study*, n = 325, P interaction = 0,02)

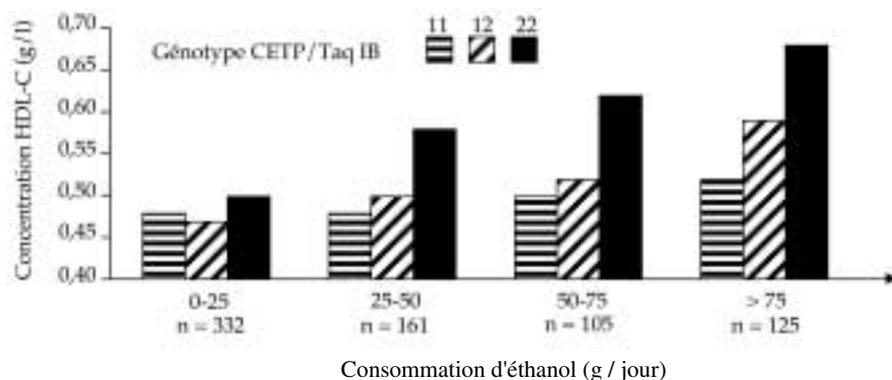


Figure 12.2 : Concentrations de HDL cholestérol en fonction du génotype *CETP/TaqIB* et de la consommation d'éthanol dans l'étude ECTIM (d'après Fumeron et coll., 1995)

Tableau 12.VI : Risque relatif (*odds ratio*) d'infarctus associé au génotype *CETP/TaqIB* en fonction de la consommation d'alcool (d'après Fumeron et coll., 1995)

Consommation d'alcool (g/j)	<i>Odds ratio</i> (B2B2 vs B1)
0	1,14
0-25	0,97
25-50	0,96
50-75	0,56
≥ 75	0,34*

\*  $p < 0,02$  ; interaction génotype B2B2/consommation d'alcool sur le risque d'infarctus :  $p = 0,034$

Tableau 12.VII : Risque relatif (*odds ratio*) d'infarctus associé à la consommation d'alcool dans les différents génotypes *CETP/TaqIB* (d'après Fumeron et coll., 1995)

Génotype <i>CETP/TaqI</i>	<i>Odds ratio</i> (consommation < 50 g/j vs consommation (50 g/j)
B1B1	0,72
B1B2	0,81
B2B2	0,39*

\*  $p < 0,005$

également en déséquilibre de liaison avec *TaqIB*, ont peut-être un effet liaison (Corbex et coll., 2000). Dans une autre étude, il existe une interaction entre le sevrage alcoolique et le génotype de la *CETP* sur le HDL cholestérol, confirmant ainsi en miroir l'effet observé dans ECTIM (Toury et coll., 1998).

## Système nerveux

Les effets de différents polymorphismes génétiques ont été explorés au niveau des conséquences d'une consommation excessive d'alcool tant chez l'adulte que lors de l'exposition *in utero*.

### Modification de la liaison à la sérotonine dans le cerveau

Il existe un polymorphisme d'insertion-délétion dans le promoteur du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT). La version courte (S) est liée à une diminution de l'expression du gène se traduisant par une baisse de la liaison de la sérotonine au transporteur, par rapport à la version longue (L). Dans une expérience d'imagerie avec liaison au 5-HTT par un ligand marqué ( $I^{123}$ ), on observe une diminution de la disponibilité des transporteurs au niveau du raphé chez les alcooliques ( $n = 14$ ) par rapport aux témoins ( $n = 8$ ) (États-Unis, Heinz et coll., 2000). Il existe une interaction ( $P = 0,01$ ) puisque cette baisse s'observe exclusivement chez les sujets LL (les sujets porteurs de l'allèle S ont une disponibilité plus basse des transporteurs, mais l'alcool ne la modifie pas). Cette expérience préliminaire montre que les homozygotes LL seraient plus sensibles aux effets neurotoxiques d'une consommation excessive d'alcool.

### Syndrome de Wernicke-Korsakoff

Chez les Asiatiques, l'allèle 1 de l'ADH2 est associé à une consommation excessive d'alcool, vraisemblablement parce qu'il protège des effets désagréables du déficit en ADH2. Dans une étude japonaise, la fréquence du génotype  $ADH2^*1-1$  est augmentée dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff ( $n = 47$ , fréquence = 50 %) par rapport aux consommateurs excessifs ne présentant pas ce syndrome ( $n = 342$ , fréquence = 30 %) et aux non-consommateurs excessifs ( $n = 175$ , fréquence = 8 %). Chez les consommateurs excessifs, l'*odds ratio* est de 2,5 pour le génotype  $ADH2^*1/2^*1$  (Matsushita et coll., 2000). On n'observe pas de différence entre les génotypes d'ALDH2. Si cette observation était confirmée, elle signifierait que c'est l'alcool et non l'acétaldéhyde qui influence le métabolisme de la thiamine, ou bien que l'ADH est impliquée dans ce métabolisme.

### Développement intellectuel de l'enfant

La consommation d'alcool pendant la grossesse est associée à un retard dans le développement intellectuel. Le variant  $ADH2^*3$  (forte activité mais faible affinité, donc isoenzyme sollicitée pour les fortes concentrations en éthanol), décrit uniquement chez les Afro-Américains, est associé à un développement intellectuel à 1 an des enfants de femmes consommatrices comparable à celui des femmes non consommatrices (McCarver, 2001 ; étude sur 243 enfants,

index de développement mental de Bailey). Pour l'auteur de l'étude, les dommages intra-utérins seraient observés à des concentrations d'éthanol de l'ordre de 20 à 40 mM, pour lesquelles l'enzyme codée par *ADH2\*1* est saturée, mais pas celle codée par *ADH2\*3* ; de plus, la vitesse maximale d'activité d'*ADH2\*3* est plus élevée, ce qui permettrait une élimination plus rapide et donc une moins forte exposition au risque.

### Fonction cognitive

L'allèle  $\epsilon 4$  du polymorphisme de l'apolipoprotéine E est un facteur majeur de prédisposition à la maladie d'Alzheimer. Dans l'étude prospective française EVA (Dufouil et coll., 2000), la consommation d'alcool est associée à une diminution du risque de détérioration des performances cognitives chez les sujets non porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  du polymorphisme de l'apolipoprotéine E et à une augmentation du risque chez les sujets  $\epsilon 4$  (il existe aussi une interaction avec le tabac, mais en sens inverse).

**En conclusion**, les maladies liées à l'alcool ne touchent pas tous les consommateurs de manière égale. Il existe des différences individuelles dans la susceptibilité à l'alcool qui pourraient être expliquées en partie par des facteurs génétiques. L'essor de la biologie moléculaire permet maintenant de tester ces facteurs de prédisposition génétique aux maladies causées par l'alcool. Parmi ces facteurs, les variants des gènes du métabolisme de l'alcool (*ADH*, *ALDH*, *CYP2E1*) ont été les plus étudiés, et ont dans certaines populations (asiatiques en particulier) des influences directes se traduisant par des effets cliniques (cancers en général) importants. D'autres facteurs génétiques non directement liés à l'alcool peuvent moduler les effets de celui-ci en pathologie. Ces études renseignent sur la susceptibilité génétique, mais également sur la physiopathologie des maladies (cytokines) ou le cas échéant de la protection (CETP), liées à l'alcool. Cependant, la plupart du temps, ces études génétiques ne permettent pas de déterminer des seuils de sensibilité en fonction des génotypes dans les maladies liées à l'alcool, soit par manque de puissance (nombre de sujets trop faible) ou comparaisons inadéquates (par exemple consommateurs excessifs malades vs sujets sains non buveurs). De nouvelles études doivent donc être entreprises avec un nombre suffisant de sujets, de préférence des études prospectives.

### BIBLIOGRAPHIE

- 246 BASHIR R, DAY CP, JAMES OW, OGILVIE DJ, SYKES B, BASSENDINE ME. No evidence for involvement of type 1 collagen structural genes in genetic predisposition to alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1992, **16** : 316-319

BOUCHARDY C, HIRVONEN A, COUTELLE C, WARD PJ, DAYER P, BENHAMOU S. Role of alcohol dehydrogenase 3 and cytochrome P-450E1 genotypes in susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. *Int J Cancer* 2000, **87** : 734-740

CHAO YC, LIOU SR, CHUNG YY, TANG HS, HSU CT et coll. Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in chinese patients. *Hepatology* 1994, **19** : 360-366

CHAO YC, WANG LS, HSIEH TY, CHU CW, CHANG FY, CHU HC. Chinese alcoholic patients with esophageal cancer are genetically different from alcoholics with acute pancreatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000, **95** : 2958-2964

CHEN J, GIOVANNUCCI EL, HUNTER DJ. MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women : an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. *J Nutr* 1999, **129** : 560S-564S

CHRISTA L, ZARSKI JP, NALPAS B, AUGEREAU C, BRÉCHOT C. Nested polymerase chain reaction on cellular DNA in plasma : a rapid method to investigate the collagen type I A2 MspI polymorphic restriction site in alcoholic patients. *Hum Genet* 1992, **88** : 537-540

CORBEX M, POIRIER O, FUMERON F, BETOULLE D, EVANS A et coll. An extensive association analysis between the CETP gene and coronary heart disease phenotypes reveals several putative functional polymorphisms and gene-environment interaction. *Genet Epidemiol* 2000, **19** : 64-80

CORELLA D, SAIZ C, GUILLEN M, PORTOLES O, MULET F et coll. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population. *Atherosclerosis* 2000, **152** : 367-376

DAY CP, JAMES OF, BASSENDINE MF, CRABB DW, THOMASSON HR et coll. Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology* 1991, **14** : 798-801

DUFOUIL C, TZOURIO C, BRAYNE C, BERR C, AMOUYEL P, ALPEROVITCH A. Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers. *Epidemiology* 2000, **11** : 280-284

ENOMOTO N, TAKASE S, TAKADA N, TAKADA A. Alcoholic liver disease in heterozygotes of mutant and normal aldehyde dehydrogenase-2 genes. *Hepatology* 1991, **13** : 1071-1075

FREUDENHEIM JL, AMBROSONE CB, MOYSICH KB, VENA JE, GRAHAM S et coll. Alcohol dehydrogenase 3 genotype modification of the association of alcohol consumption with breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 1999, **10** : 369-377

FUMERON F, BETOULLE D, LUC G, BEHAGUE I, RICARD S et coll. 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* 1995, **96** : 1664-1671

GIRAUD V, NAVEAU S, BETOULLE D, ABELLA A, BARDOU M et coll. Influence of apolipoprotein E polymorphism in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : 571-575

- GROVE J, DALY AK, BASSENDINE MF, DAY CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997, **26** : 143-146
- GROVE J, DALY AK, BASSENDINE MF, GILVARRY E, DAY CP. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut* 2000, **46** : 540-545
- HANNUKSELA ML, LIINAMAA MJ, KESANIEMI YA, SAVOLAINEN MJ. Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis* 1994, **110** : 35-44
- HARTY LC, CAPORASO NE, HAYES RB, WINN DM, BRAVO-OTERO E et coll. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1997, **89** : 1698-1705
- HEINZ A, JONES DW, MAZZANTI C, GOLDMAN D, RAGAN P et coll. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 643-649
- HINES LM, HANKINSON SE, SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, KELSEY KT et coll. A prospective study of the effect of alcohol consumption and ADH3 genotype on plasma steroid hormone levels and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1099-1105
- HINES LM, STAMPFFER MJ, MA J, GAZIANO JM, RIDKER PM et coll. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001, **344** : 549-555
- HRUBEC Z, OMENN GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis : twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcoholism Clin Exp Res* 1981, **5** : 207-215
- JAHNKE V, MATTHIAS C, FRYER A, STRANGE R. Glutathione S-transferase and cytochrome-P-450 polymorphism as risk factors for squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1996, **172** : 671-673
- KATOH T, KANEKO S, KOHSHI K, MUNAKA M, KITAGAWA K et coll. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and oral cavity cancer. *Int J Cancer* 1999, **83** : 606-609
- KIYOHARA C. Genetic polymorphism of enzymes involved in xenobiotic metabolism and the risk of colorectal cancer. *J Epidemiol* 2000, **10** : 349-360
- LADERO JM, AGUNDEZ JAG, RODRIGUEZ-LESCURE A, DIAZ-RUBIO M, BENITEZ J. RsaI polymorphism at the cytochrome p4502E1 locus and risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 1996, **39** : 330-333
- LUCAS D, MENEZ C, FLOCH F, GOURLAOUEN Y, SPARFEL O et coll. Cytochromes P4502E1 and P4501A1 genotypes and susceptibility to cirrhosis or upper aerodigestive tract cancer in alcoholic caucasians. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1033-1037
- MATSUSHITA S, KATO M, MURAMATSU T, HIGUCHI S. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 337-340
- MCCARVER DG. ADH2 and CYP2E1 genetic polymorphisms : risk factors for alcohol-related birth defects. *Drug Metabolism and Disposition* 2001, **29** : 562-565

MORITA S, YANO M, SHIOZAKI H, TSUJINAKA T, EBISUI C et coll. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 polymorphisms are not associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer* 1997, **71** : 192-195

MORITA S, YANO M, TSUJINAKA T, AKIYAMA Y, TANIGUCHI M et coll. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1999, **80** : 685-688

MUTO M, HITOMI Y, OHTSU A, EBIHARA S, YOSHIDA S, ESUMI H. Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple esophageal dysplasia in head and neck cancer patients. *Gut* 2000, **47** : 256-261

NOMURA T, NOMA H, SHIBAHARA T, YOKOYAMA A, MURAMATUSU T, OHMORI T. Aldehyde dehydrogenase 2 and glutathione S-transferase M 1 polymorphisms in relation to the risk for oral cancer in Japanese drinkers. *Oral Oncol* 2000, **36** : 42-46

OLSHAN AF, WEISSLER MC, WATSON MA, BELL DA. Risk of head and neck cancer and the alcohol dehydrogenase 3 genotype. *Carcinogenesis* 2001, **22** : 57-61

ORDOVAS JM, CUPPLES LA, CORELLA D, OTVOS JD, OSGOOD D et coll. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk. The Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, **20** : 1323-1329

PARK SK, YOO KY, LEE SJ, KIM SU, AHN SH et coll. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 301-309

PASTOR IJ, LASO FJ, AVILA JJ, RODRIGUEZ RE, GONZALEZ-SARMIENTO R. Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist is associated with alcoholism in Spanish men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1479-1482

PIRMOHAMED M, KITTERINGHAM NR, QUEST LJ, ALLOTT RL, GREEN VJ et coll. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 351-357

POUPON RE, NALPAS B, COUELLE C, FLEURY B, COUZIGOU P, HIGUERET D. Polymorphism of alcohol dehydrogenase, alcohol and aldehyde dehydrogenase activities : implication in alcoholic cirrhosis in white patients. The French Group for Research on Alcohol and Liver. *Hepatology* 1992, **15** : 1017-1022

TAKAMATSU M, YAMAUCHI M, MAEZAWA Y, OHATA M, SAITOH S, TODA G. Correlation of a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene with hepatic fibrosis in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 141S-144S

TAKAMATSU M, YAMAUCHI M, MAEZAWA Y, SAITOH S, MAEYAMA S, UCHIKOSHI T. Genetic polymorphisms of interleukin-1beta in association with the development of alcoholic liver disease in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2000, **95** : 1305-1311

TAKESHITA T, YANG X, INOUE Y, SATO S, MORIMOTO K. Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese. *Cancer Lett* 2000, **149** : 69-76

TOURY I, ZAHOUANI A, HUSSON M, SCHELLENBERG F, FUMERON F et coll. Variability of the gene coding for cholesteryl ester transfer protein influences the response of transfer activity and HDL-cholesterol to alcohol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998, **8** : 185-191.

ULRICH CM, KAMPMAN E, BIGLER J, SCHWARTZ SM, CHEN C et coll. Colorectal adenomas and the C677T MTHFR polymorphism : Evidence for Gene-Environment interaction ? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 659-668

ULRICH CM, KAMPMAN E, BIGLER J, SCHWARTZ SM, CHEN C et coll. Lack of association between the C677T MTHFR polymorphism and colorectal hyperplastic polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 427-433

WONG NACS, RAE F, SIMPSON KJ, MURRAY GD, HARRISON DJ. 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. *J Clin Pathol Mol Pathol* 2000a, **53** : 88-93

WONG NA, RAE F, BATHGATE A, SMITH CAD, HARRISON DJ. Polymorphisms of the gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a Caucasian population. *Toxicol Lett* 2000b, **115** : 17-22

YAMAUCHI M, MAEZAWA Y, TODA G, SUZUKI H, SAKURAI S. Association of a restriction fragment length polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with Japanese alcoholic liver cirrhosis. *J Hepatol* 1995, **23** : 519-523

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OHMORI T, HIGUCHI S, HAYASHIDA M, ISHII H. Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, **5** : 99-102

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OHMORI T, YOKOYAMA T, OKUYAMA K et coll. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 1383-1387

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OMORI T, MATSUSHITA S, YOSHIMIZU H et coll. Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms influence susceptibility to esophageal cancer in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1705-1710

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OMORI T, YOKOYAMA T, MATSUSHITA S et coll. Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 2001, **22** : 433-439