

# L'alcool et les cancers

Michel Hubert-Habart\* et Bruno Kokel\*  
(chercheurs à l'Inserm)

Dans leur utilisation la plus courante, les expressions "boissons alcooliques" et "boissons alcoolisées" désignent respectivement des boissons naturelles, produites par la fermentation de jus de fruits ou de certaines céréales et des mélanges synthétiques constitués d'eau et/ou de jus de fruits et d'alcool. Dans ce contexte, le terme alcool est exclusivement synonyme d'éthanol, aussi appelé alcool éthylique, qui sont les noms chimiques du "liquide obtenu par la distillation du vin (esprit de vin) et, par extension, des boissons et jus fermentés" [1]. Alcool est, en chimie, le nom générique qui a été donné conventionnellement à l'ensemble des membres de la famille de composés naturels et/ou synthétiques représentés par la formule R-OH, possédant les propriétés chimiques que leur confère la présence d'un groupement hydroxyle dans leur molécule et désignés, comme le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butanol, etc., par des noms qui se terminent par le suffixe ol.

L'éthanol est le seul alcool préparé industriellement à des fins alimentaires et légalement commercialisé sous forme de boissons allant de la bière de ménage, contenant environ 2 % d'éthanol, aux eaux-de-vie les plus concentrées qui en renferment environ 45 %, en passant par la plupart des bières, cidres, vins, apéritifs et spiritueux dont la concentration en alcool est intermédiaire.

La teneur en éthanol de ces boissons alcooliques et alcoolisées est usuellement indiquée par le degré qui exprime un pourcentage en volume. Ainsi par exemple, une bouteille de 75 cl de vin d'appellation d'origine contrôlée (AOC) à 12° contient 90 ml d'éthanol soit, compte tenu de sa densité (0,789), environ 71 grammes. De même, une canette de 25 cl de bière à 5° en contient environ 10 grammes. Il est utile de se rappeler qu'un verre de bière, de vin ou d'eau de vie servi au comptoir contient approximativement, compte tenu de leurs volumes respectifs, la même quantité d'alcool pur (tableau I).

Tableau I. - Teneur moyenne en alcool pur dans un verre

- Vin à 12°	10,0 g
- Bière (un demi)	12,0 g
- Pastis à 45°	12,0 g
- Apéritif à 18°	11,5 g
- Eau de vie ou de liqueur à 40°	10,5 g

## ■ TOXICITÉ DE L'ÉTHANOL

### Effets somatiques et psychophysiologiques

L'alcool éthylique est généralement ingéré sous forme de boisson mais sa manipulation dans l'industrie, sous forme d'alcool absolu, d'alcool à 95 % (alcool bon goût) ou d'alcool dénaturé, de même que sa présence dans les préparations médicamenteuses et les cosmétiques, peut provoquer sa pénétration accidentelle dans l'organisme notamment par inhalation.

L'éthanol absorbé ou inhalé, diffuse rapidement dans l'organisme mais n'en est éliminé que très lentement. La teneur en alcool du sang, exprimée en grammes par litre, définit le taux d'alcoolémie légalement limité à 0,8 pour la conduite des automobiles et véhicules à moteurs. Ce dernier, qui est généralement maximal une heure après l'ingestion d'alcool, décroît à raison de 0,15 gramme environ par litre et par heure. Ainsi, un adulte à jeun, pesant 70 kg et buvant un litre de vin ordinaire, pourra avoir un taux d'alcoolémie égal à 1,5. Celui-ci, ne décroissant que de 0,15 unité par heure, restera par conséquent supérieur à la limite légale pendant environ cinq heures et ne redeviendra négligeable qu'après un total de 10 heures. Il sera moins important si la même quantité de vin est absorbée au cours d'un repas. Rappelons aussi, à consommations équivalentes et à corpulences comparables, que le taux d'alcoolémie est en général plus fort chez les femmes que chez les hommes.

Dans l'état actuel des connaissances et puisqu'il a été établi, entre autre, qu'une consommation modérée d'alcool pouvait favoriser la diminution des risques de maladies coronariennes [2], l'abstention totale de boissons alcoolisées n'est pas justifiée. Il est cependant instamment recommandé aux hommes de limiter leur consommation journalière à l'équivalent en alcool d'un demi-litre de vin à 10° et aux femmes à celui d'un tiers de litre.

Bien que la formation de cancers provoquée par l'abus de l'alcool soit maintenant prouvée de façon incontestable, les effets les plus évidents et parfois les plus dramatiques de l'alcoolisme restent cependant liés aux maladies somatiques comme les cirrhoses, les pancréatites, les encéphalopathies, etc., et aux désordres mentaux tels que dépressions, confusions, crises de violence, etc., qui sont observés dans la plupart des sociétés où la consommation de l'alcool n'est interdite ni par la loi ni par les croyances religieuses.

Les effets aigus psychophysiologiques liés à la présence d'éthanol dans le sang vont de l'euphorie, pour un taux d'alcoolémie compris entre 0,5 et 0,8 au coma pouvant entraîner la mort, pour un taux supérieur à 5,0, en passant par les troubles des réflexes qui peuvent donner lieu à des débordements spectaculaires et impressionnants chez les personnes dites en état d'ivresse et rendre, par exemple, la conduite automobile particulièrement dangereuse. Ces troubles du comportement dus à l'abus de l'alcool sont, en France, à l'origine de 18 % des accidents du travail et de 40 % des accidents de la route.

**Cancérogénicité**

Outre ses multiples effets sur la santé et leurs conséquences sociales bien connues, l'éthanol est aussi responsable et/ou coresponsable de la plupart des cancers de la bouche, du larynx, du pharynx, de l'œsophage et du foie. En France, ces cancers dus

\* Institut Curie, section de physique et chimie, 11, rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05. Tél. : (1) 40.51.67.82(télécopie : 40.51.06.36)

à l'alcool causent chaque année, la mort d'environ 10 000 personnes soit 25 % de la totalité des décès provoqués par l'alcoolisme. En fait, les risques de cancérisation liés à l'éthanol sont plus insidieux que la plupart de ses autres effets toxiques car ce sont des risques à plus long terme, parfois de l'ordre de plusieurs décennies. Leur impact sur l'imagination du public et en particulier sur celle des jeunes, est par conséquent plus faible. Ces risques sont cependant indéniables et leur élimination devraient rester l'une des priorités de nos sociétés. Il est réconfortant, à ce propos, de noter que la consommation d'alcool en France entre 1950 et 1985 est passée de 25 à 17,5 litres par an et par adulte de plus de 15 ans [3], diminution qui n'est peut-être pas étrangère au fait que depuis 1982 les épidémiologistes constatent une baisse notable du nombre des cancers des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage [4].

### ■ DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La certitude que l'éthanol est cancérogène provient essentiellement d'études épidémiologiques. Ces dernières ont pour origine des observations cliniques et la compilation de données statistiques, concernant la mortalité dans divers pays, qui font ressortir qu'environ 80 % des personnes atteintes d'un cancer de l'œsophage ou de la partie supérieure de l'estomac sont des alcooliques, et que les personnes employées à la production et à la distribution des boissons alcoolisées courent un risque élevé de mourir d'un cancer de la cavité orale, du pharynx, de l'œsophage ou du larynx. Par contraste, il est observé que ces types de cancers sont nettement moins fréquents, en terme d'incidence ou de mortalité, parmi les groupes religieux qui ne consomment que très peu ou pas d'alcool.

Le nombre et la variété des études épidémiologiques ayant pour objet divers aspects des relations entre l'alcool et les cancers sont impressionnants. Ces études, descriptives et analytiques, réalisées dans de nombreux pays dont la France sont rétrospectives dans leur majorité, et prennent en compte différents types de boissons et un ou plusieurs sites de cancérisation. Ont ainsi été étudiées les relations éventuelles entre la consommation régulière d'alcool et les cancers de la cavité orale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac, du colon, du rectum, du foie, du pancréas, des seins, des poumons, de la vessie, des reins, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, de la prostate, de la thyroïde, des tissus mous, des testicules et des systèmes hématopoïétique et lymphatique. Les difficultés soulevées par la mise en place de telles études et par l'interprétation de leurs résultats sont nombreuses. Citons, par exemple, l'appréciation objective de la consommation alcoolique des groupes et des individus considérés et surtout l'intégration d'autres habitudes à effets cancérogènes pouvant exister simultanément, comme le tabac dont la consommation accompagne souvent celle de l'alcool, l'exposition professionnelle à d'autres cancérogènes, l'impact des comportements alimentaires, etc. Ainsi, il est souvent difficile de dissocier clairement les effets de l'alcool et du tabac en cancérogénèse humaine, tant l'usage de ces derniers correspond généralement à des habitudes communes aux mêmes personnes. Il a cependant été possible de démontrer que les effets combinés de l'alcool et du tabac sont bien plus tumorigènes pour l'homme que la somme des effets qui sont respectivement observés chez les fumeurs sobres et chez les non-fumeurs alcooliques. Ceci est particulièrement net dans le cas des cancers de l'œsophage (tableau II).

D'une étude critique de l'ensemble de ces travaux publiée par le centre international de recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer, IARC) [5], il ressort que :

- L'abus de l'alcool provoque la formation de cancers de la cavité orale et du pharynx (figure 1). Ce risque de cancérisation augmente avec les quantités d'alcool absorbé mais est indépendant de la consommation tabagique.

**Tableau II - Effets combinés de l'alcool et du tabac pour les cancers de l'œsophage**

Consommation d'ALCOOL par jour	+	Consommation de TABAC par jour	×	RISQUES DE CANCER
Moins d'1/2 litre de vin	+	moins de 10 cigarettes	×	= 1
		10 à 20 cigarettes		× 3
		plus de 20 cigarettes		× 5
1 litre de vin	+	moins de 10 cigarettes	×	× 7
		10 à 20 cigarettes		× 8
		plus de 20 cigarettes		× 12
Plus d'1 litre de vin	+	moins de 10 cigarettes	×	× 18
		10 à 20 cigarettes		× 20
		plus de 20 cigarettes		× 44

- Les boissons alcooliques et alcoolisées provoquent la formation de cancers du larynx. Ce risque, proportionnel aux quantités d'alcool absorbé, est aussi très dépendant des habitudes tabagiques [6].

- La fréquence du cancer de l'œsophage augmente proportionnellement avec la consommation d'alcool même chez les non-fumeurs. Cependant, par effet de synergie, ce risque est beaucoup plus grand chez les fumeurs. Une carte établie pour la Commission des Communautés européennes par le Centre International de Recherche sur le Cancer, et éditée en 1989, met l'accent sur le record de mortalité chez l'homme par cancer de l'œsophage observé dans l'ouest de la France où la consommation d'alcool est particulièrement importante.

- En ce qui concerne le cancer du foie, le rôle de l'alcool a aussi pu être établi de façon indiscutable. Lorsque les effets du virus B de l'hépatite et de l'exposition aux aflatoxines sont inclus dans ces études, celui de l'alcool demeure évident. Comme dans le cas des cancers de l'œsophage, les risques de formation de cancers du foie sont nettement plus élevés chez les fumeurs.

- Les relations causales entre alcool et cancers ne semblent pas pouvoir être attribuées à un type de boisson alcoolisée ou alcoolique plutôt qu'à un autre.

- Des relations entre l'abus de l'alcool et la formation de cancers, autres que ceux qui sont mentionnés ci-dessus, sont possibles. Cependant, les travaux décrits ont le plus souvent conduit à des résultats dont l'interprétation est sujette à caution à cause du manque de cohésion entre les différentes données relevées et surtout à cause de l'insuffisance d'incorporation des facteurs socio-économiques et alimentaires susceptibles d'intervenir aussi sur les risques considérés. Ces difficultés sont particulièrement évidentes dans les essais d'appréciation du rôle éventuel de l'alcool sur l'incidence du cancer de l'estomac et du gros intestin. En réalité, si une relation semble exister entre la fréquence des cancers du sein et l'abus des boissons contenant de l'alcool, aucune n'a pu être démontrée dans le cas des cancers du poumon, du pancréas, de la vessie, des reins, des ovaires, de la prostate et des systèmes lymphatique et hématopoïétique. Le manque de données concernant les relations entre la consommation d'alcool et les cancers de l'utérus, de la vulve, des testicules, du cerveau, de la thyroïde, des tissus mous et de la peau ne permet aucune conclusion.

Il apparaît donc que l'abus des boissons alcooliques et alcoolisées est surtout responsable de l'incidence et du développement de cancers de la cavité buccale, de l'œsophage, du pharynx, du larynx et du foie.

## ■ DONNÉES BIOLOGIQUES

### Essais sur l'animal

L'action cancérogène avérée de l'éthanol chez l'homme a suscité un grand nombre de travaux ayant pour objet la mise en évidence de ses propriétés cancérogènes chez l'animal.

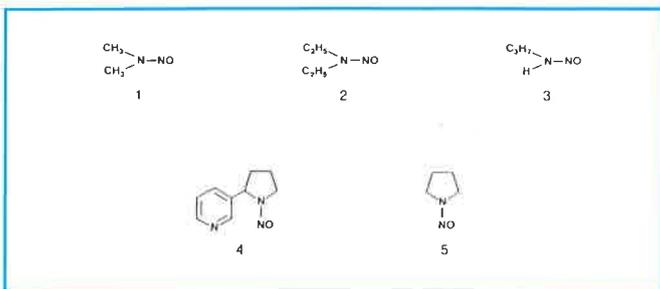
Plusieurs espèces d'animaux, notamment des souris, des rats et des hamsters, ont été utilisées. L'éthanol pur sous forme de boissons alcooliques et alcoolisées, seul ou en présence de composés connus pour leur pouvoir cancérogène, a été testé dans des expériences de badigeonnage ou d'administration orale à des animaux d'âges différents et à des femelles en gestation. Le but recherché était bien sûr de déterminer les propriétés cancérogènes et/ou cocancérogènes propres de l'éthanol sous toutes ses formes mais aussi de mettre en évidence ses éventuels effets cancérogènes transplacentaires et néonataux.

En fait, la plupart des essais d'évaluation du pouvoir cancérogène de l'éthanol se sont, dans leur ensemble, révélés inadéquats, les travaux correspondants étant, dans leur conception même, marqués d'insuffisances qui empêchent toutes interprétations satisfaisantes. Parmi ces insuffisances il faut mentionner, par exemple, que :

- les animaux témoins et les animaux traités ne sont pas soumis à des régimes alimentaires identiques en terme de calories, voire de qualité nutritive, facteurs connus pour le rôle important qu'ils jouent dans la formation de beaucoup de cancers chez l'animal et chez l'homme.
- la qualité de l'alcool utilisé et les quantités administrées ne sont pas toujours précisées.
- le nombre d'animaux testés est souvent insuffisant.
- l'examen histopathologique des tumeurs manque, le temps d'expérimentation est trop court.
- etc.

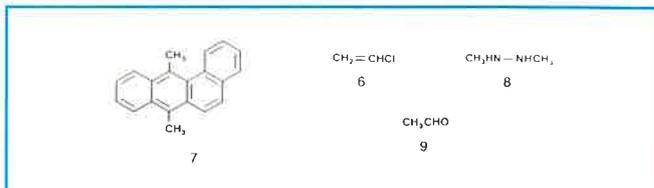
En dépit de ces lacunes, quelques expériences relatives à l'emploi d'éthanol comme milieu de transport de cancérogènes chimiques connus ont, cependant, permis d'observer une augmentation, chez la souris, du nombre de tumeurs de la cavité buccale induites par la N-nitrosodiméthylamine **1**, et de l'œsophage, de l'estomac et des poumons produites par la N-nitrosodiéthylamine **2** et la N-nitroso-n-propylamine **3**. De la même façon, l'administration, par voies classiques de cancérogènes connus, à des animaux de laboratoire absorbant de l'éthanol mélangé à leurs aliments, a montré que ce dernier augmente l'incidence des tumeurs par rapport à celle qui est observée chez les animaux témoins traités par les mêmes cancérogènes mais n'absorbant pas l'alcool. C'est le cas, en particulier :

- de rats traités par la N-nitrosornicotine **4** qui provoque la formation de tumeurs bénignes de la cavité nasale,
- de hamsters traités par la N-nitrosopyrrolidine **5** qui induit la formation des tumeurs de la cavité nasale et de la trachée, ainsi que la formation de nodules néoplasiques du foie.



- de rats exposés à des atmosphères saturées de chlorure de vinyle **6** qui génère des carcinomes hépatocellulaires et des angiosarcomes du foie.

En revanche, l'éthanol ne semble pas modifier le pouvoir cancérogène de composés chimiques comme le 7,12-diméthylbenz(a)anthracène **7**, la 1,2-diméthylhydrazine **8**, etc.



Si l'effet cancérogène de l'éthanol n'a pas pu être démontré de façon satisfaisante en laboratoire, son effet cocancérogène, bien établi chez l'homme, en particulier lorsqu'il est associé avec le tabac, a pu être reproduit chez plusieurs espèces d'animaux quoique dans des conditions expérimentales qui restent souvent assez éloignées des conditions d'absorption qui caractérisent généralement les habitudes alimentaires de l'homme. Il faut souligner, en effet, qu'en dehors du chimpanzé, les animaux ne sont pas, comme l'homme, spontanément attirés par l'alcool et par les boissons contenant de l'alcool, pas plus d'ailleurs qu'ils ne le sont par le tabac. Les conditions de consommation d'alcool par l'homme, influencées par les phénomènes bien connus de tolérance et de dépendance, ne pouvant pas être convenablement reproduites au laboratoire, les essais expérimentaux correspondants ne peuvent être réalisés qu'avec des animaux ayant absorbé de l'éthanol par voies intraveineuse et intragastrique ou par exposition à des atmosphères saturées d'alcool.

Notons que l'acétaldéhyde **9**, produit d'oxydation et métabolite principal de l'éthanol, s'est avéré cancérogène chez l'animal en particulier chez le rat et le hamster.

### Essais sur les cellules

L'évaluation des propriétés clastogènes, mutagènes, mitogènes, etc., qui sont des indicateurs de potentialités tumorigènes, a été réalisée pour l'éthanol selon des procédures habituellement utilisées en cancérologie [7].

Elle montre que, par rapport à des sujets sobres, les alcooliques ont des lymphocytes périphériques qui présentent une fréquence inhabituelle d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs. Ces tests montrent aussi que l'éthanol :

- Provoque *in vivo*, une variété d'effets génétiques tels que formation de micronoyaux, échanges de chromatides sœurs, mutations létales dominantes et aneuploïdie de cellules d'embryons de souris et dommages génétiques aux spermatozoïdes.
- N'induit pas, en général, d'altération génétique dans les cellules humaines ou de mammifères en culture, mais provoque, par contre, des échanges de chromatides sœurs quand des systèmes exogènes de métabolisation sont ajoutés aux cellules en culture. Ainsi, par exemple, des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains sont obtenus en présence d'alcool déshydrogénase. Cette observation s'accorde bien avec le risque de cancérisation encouru par les alcooliques, mais ne permet cependant pas d'en expliquer clairement le mécanisme.

- Ne cause chez les bactéries que des effets génétiques marginaux tels que ségrégations chromosomiques anormales chez *Aspergillus*, mutations chez la levure, aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs sur les extrémités de racine des plantes, perturbations de la méiose et formation de micronoyaux dans les tétrades de *Tradescantie paludosa*.

L'acétaldéhyde est actif pour de nombreux systèmes utilisés dans les tests de détection d'action mutagènes, y compris ceux qui sont basés sur l'utilisation des cellules eucaryotes *in vitro* et *in vivo*.

### COMPOSITION CHIMIQUE DES BOISSONS ALCOOLIQUES ET ALCOOLISÉES

L'eau, l'éthanol et parfois le sucre sont les principaux constituants des boissons alcooliques et alcoolisées. Celles-ci contiennent, par ailleurs, beaucoup d'autres composés chimiques parmi lesquels des agents organoleptiques dits volatils ou non volatils selon qu'ils sont ou non entraînés par les vapeurs d'eau et d'éthanol. Bien que, pour des raisons strictement commerciales, leur composition exacte soit généralement tenue secrète, plus de 1 300 constituants sont actuellement identifiés et, pour leur majorité, présents en proportions variables dans la plupart de ces boissons. Certains de ces composés sont cancérogènes ou fortement suspectés de l'être chez l'homme (tableau III).

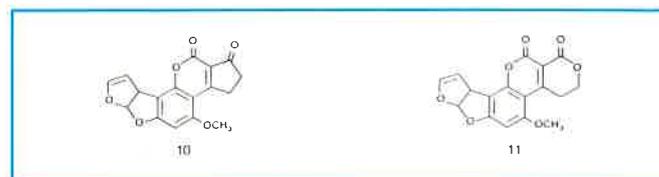
Tableau III. - Effets chez l'homme de quelques composés présents dans la bière, le vin et les spiritueux.

	bière	vin	spiritueux
<b>Composés cancérogènes</b>			
Benzène		+	+
Aflatoxines	+	+	
Arsenic		+	
Amiante	+	+	+
Chrome hexavalent		+	
Nickel			+
<b>Composés probablement cancérogènes</b>			
Formaldéhyde	+	+	+
N-nitrosodiméthylamine	+	+	+
N-nitrosodiéthylamine	+	+	+
Benzo (a) anthracène			+
Benzo (a) pyrène			+
Benzo (b) fluoranthène			+
Cadmium		+	
<b>Composés éventuellement cancérogènes</b>			
Acétaldéhyde	+	+	+
Carbamate d'éthyle (uréthane)		+	+
N-nitrosopyrrolidine	+		
N-nitroso-di-n-propylamine		+	+
Styrène	+	+	+
Dichlorobenzène			+
Ethylènthiourée		+	
Plomb inorganique		+	
Chloroforme		+	

Parmi les produits avérés cancérogènes chez l'homme, la chrysotile et/ou l'amphibole, qui sont des fibres d'amiante, ont été détectées dans des bières, des vins et des spiritueux en quantités non négligeables puisque de l'ordre de 1,7 à 12, 13 à 24 et 2 à 64 millions de fibres par litre respectivement. Ces fibres provien-

draient des filtres utilisés pour la clarification des boissons et de l'eau et pour leur fabrication, elles-mêmes circulant dans des tuyaux de ciment amianté. Il faut cependant souligner que ces fibres sont aussi présentes dans les boissons non alcoolisées. Ainsi, les boissons connues sous l'appellation sodas en contiennent autant que les bières, soit de 1,7 à 12,2 millions par litre [8]. En 1985 la concentration en amiante dans les circuits d'alimentation d'eau de 41 villes aux États-Unis, dépassait 10 millions de fibres par litre [9]. S'il paraît difficile d'imputer l'action cancérogène des boissons alcoolisées à la présence de ces fibres d'amiante, il convient d'en tenir compte lors de l'étude des effets cancérogènes conjugués associés à ce type de boisson. Il n'est peut être pas inutile de noter que l'emploi d'amiante dans la constitution des filtres à usage alimentaire est interdit en France depuis 1980.

La présence des aflatoxines B 10 et G 11, composés fortement cancérogènes, a parfois été détectée à raison de 0,5 à 2,5 microgrammes par litre dans des bières et des vins. Elles proviendraient de raisins et d'orges souillés par la moisissure *Aspergillus flavus* qui produit ces micotoxines. Cette contamination garde cependant un caractère exceptionnel.



La recherche systématique de benzène dans les boissons a permis d'en déceler dans certains vins et spiritueux. L'eau de consommation courante en contient généralement de 0,1 à 0,3 microgramme par litre.

L'emploi de certains types de fongicides dans les vignes peut provoquer la présence de taux élevés d'arsenic dans les raisins et, par conséquent, dans les vins. La teneur naturelle en arsenic des vins est généralement estimée à environ 0,003 mg par litre mais a parfois pu atteindre 1,0 mg par litre en raison de l'emploi de pesticides et d'insecticides à haute teneur en arsenic.

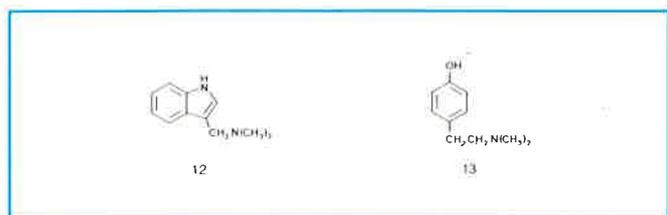
La plupart des travaux relatifs à la recherche d'oligo-éléments dans les boissons alcooliques et alcoolisées ont été effectués sur les vins. Parmi ceux dont la présence est établie, le chrome et le nickel sont considérés comme cancérogènes chez l'homme. Cependant, les quantités détectées, comprises entre 0,01 et 0,81 mg par litre pour le chrome, par exemple, sont généralement trop faibles pour jouer un rôle déterminant dans la relation incontestable qui existe entre l'abus d'alcool et la formation des cancers.

Contrairement à l'acétaldéhyde, le formaldéhyde est un constituant mineur parmi les divers composés carbonylés qui sont présents dans les boissons à base d'alcool. Certaines bières n'en contiennent jamais plus de 0,3 mg par litre alors qu'elles peuvent parfois renfermer de 3,3 à 9,8 mg d'acétaldéhyde.

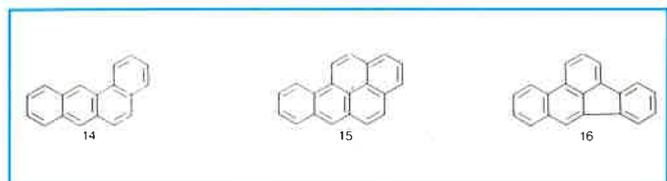
Les quantités de nitrosamines, comme la nitrosodiméthylamine (NDMA) et la nitrosodiéthylamine (NDEA) dosées dans la bière, le cidre, le vin et dans certains alcools concentrés comme le calvados, semblent varier très fortement d'un échantillon à l'autre (tableau IV). Elles varient aussi en fonction des moyens qui ont été utilisés pour les éliminer après que l'origine de leur formation ait pu être déterminée. Ainsi, c'est en modifiant les techniques de séchage et d'étuvage des malts utilisés pour la fabrication de la bière, que les concentrations en nitrosodiméthylamine ont pu être abaissées dans les proportions importantes. Les précurseurs de la nitrosodiméthylamine, présente dans la bière, sont la diméthylamine, la triméthylamine, la grammine 12 et l'hordénine 13 qui se forment pendant la germination des orges.

**Tableau IV.** - Teneur en nitrosamine de certaines boissons alcoolisées

nombre d'échantillons		concentrations en microgrammes/litre	
		NDMA	NDEA
Calvados	120	< 0,05 - 10,0	< 0,05 - 2,0
Cidre	21	0,05 - 1,8	0,05 - 2,2
Vin	33	0,05 - 0,6	0,30 (un éch.)
Bière	40	0,05 - 8,6	0,05 - 0,8



Les méthodes de détection des hydrocarbures polycycliques condensés tels que les benzo (a) anthracène **14**, benzo (a) pyrène **15** et benzo (b) fluoranthène **16** ont atteint un tel degré de sensibilité que même des traces peuvent maintenant être dosées. Ces types de composés sont présents dans certains spiritueux, mais les quantités qui s'y trouvent sont tellement faibles qu'il est impossible de les prendre en compte.



La présence de cadmium a été recherchée dans la plupart des vins européens. Sa concentration est comprise entre 0,2 et 3 microgrammes par litre.

L'acétaldéhyde est présent, de façon dominante par rapport aux autres composés carbonylés, dans les bières, les vins et les spiritueux.

## ACTION CANCÉROGÈNE ET MÉTABOLISME DE L'ÉTHANOL

Les composés cancérigènes ou probablement cancérigènes, cités ci-dessus (tableau III), ne peuvent pas, étant donné les faibles concentrations impliquées, être considérés comme les seuls responsables des cancers provoqués par l'abus de la bière, du vin et des spiritueux.

L'interprétation de l'action cancérigène de l'éthanol est rendue difficile en raison de la composition complexe des boissons alcooliques et alcoolisées et aussi à cause des déséquilibres nutritionnels importants qui sont généralement associés à l'alcoolisme. Son rôle cocancérigène, qui ressort d'un certain nombre de données épidémiologiques et qui a été observé chez l'animal, est cependant bien établi.

En réalité, le mécanisme de la cancérisation par l'éthanol demeure très incertain et nous sommes loin, en fait, du schéma classique, le plus documenté expérimentalement, de l'action

directe d'un cancérigène ou de ses métabolites initiant le processus de formation d'un cancer par substitution électrophile de l'ADN moléculaire.

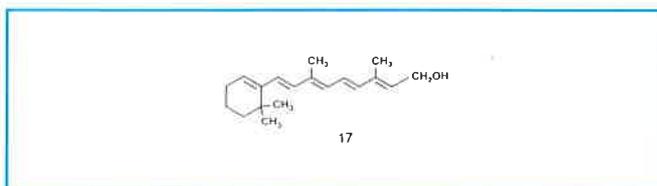
Diverses hypothèses sur l'intervention de l'éthanol dans la genèse tumorale ont été avancées. Ainsi, outre ses propriétés solubilisantes qui favoriseraient la dissolution des composés cancérigènes et leur pénétration *in situ*, l'éthanol agirait aussi par :

- son effet irritant,
- son pouvoir inducteur d'enzymes microsomiales capables de transformer certains cancérigènes chimiques en leur métabolites responsables de l'effet tumorigène,
- son rôle dans la diminution des réponses immunitaires,
- sa toxicité au niveau du foie provoquant, entre autres, une diminution des capacités d'élimination naturelle des métabolites cancérigènes du corps humain,
- les déséquilibres nutritionnels qu'il peut créer entraînant en particulier l'apparition d'avitaminoses,
- etc.

L'éthanol est rapidement absorbé par l'organisme où il est progressivement métabolisé, essentiellement par le foie, et transformé en acétaldéhyde puis en acétate. Ce dernier, entraîné par le courant sanguin, est converti dans le tissu périphérique en gaz carbonique et en eau [10]. Les hépatocytes métabolisent l'éthanol soit par l'intermédiaire de l'alcool déshydrogénase des cytosols, soit par oxydation microsomiale, au niveau du système réticuloendoplasmique, soit par la catalase de leurs peroxyosomes.

L'un des effets de la consommation d'éthanol est d'augmenter l'activité des enzymes microsomiales ce qui déclenche une accélération de la métabolisation de composés exogènes tels que l'éthanol lui-même et divers médicaments d'où la nécessité de ne pas absorber d'alcool pendant certains traitements pharmacologiques et d'adapter les posologies destinées aux alcooliques. De la même façon, l'hépatotoxicité au tétrachlorure de carbone est renforcée chez les alcooliques du fait de l'accroissement des capacités métabolisantes des microsomes de leurs cellules hépatiques. En ce qui concerne l'action cancérigène de l'éthanol, il faut rappeler que plusieurs catégories de cancérigènes chimiques ne sont effectivement actifs qu'après catabolisation par intervention des systèmes microsomaux cellulaires. L'augmentation de l'activité de ces derniers par la présence d'éthanol pourrait rendre compte, en partie du moins, de l'incidence accrue de certains cancers qui est constatée chez les alcooliques.

L'éthanol affecte aussi le métabolisme de certaines vitamines parmi lesquelles la vitamine A **17**. Cette dernière joue un rôle essentiel dans la croissance et la différenciation cellulaire des tissus épithéliaux. Un déficit en vitamine A, lié à une absorption abusive d'alcool, pourrait favoriser le développement des tumeurs dans les tissus épithéliaux exposés à l'action de cancérigènes. Sa carence chez l'animal s'est révélée capable d'induire des tumeurs expérimentales dans divers organes. Des études épidémiologiques suggèrent d'ailleurs une relation causale entre les carences en vitamine A et l'incidence des cancers du poumon en Norvège et de l'œsophage en Iran.

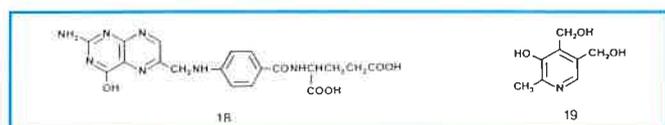


La possibilité d'un pouvoir dissolvant de l'éthanol, qui faciliterait la pénétration dans l'organisme des cancérigènes chimiques et l'acheminement de ces derniers vers des cibles intracellulaires, ne correspond pas à ce qui a pu, jusqu'à maintenant, être observé expérimentalement.

Par contre, l'intervention de l'éthanol au niveau des systèmes enzymatiques de métabolisation et de détoxification est beaucoup plus plausible. Ainsi, en ce qui concerne l'œsophage, par exemple, il a été montré que l'éthanol a un effet d'activation nettement plus important sur la métabolisation dépendant du cytochrome P-450, pouvant mener à la formation intracellulaire de cancérogènes ultimes, que sur la détoxification par l'acide UDP glucuronique transférase et par la glutathion transférase [11]. Chez l'animal, l'action de l'O6-méthylguanine transférase, qui est une enzyme de réparation de l'ADN protégeant les cellules contre les effets cancérogènes des agents méthylants et éthylyants, est inhibée *in vivo* par l'éthanol pour des concentrations correspondant à celles qui sont observées dans le sang des alcooliques ou d'animaux de laboratoire ayant absorbé de l'éthanol [12].

Les déséquilibres alimentaires créés par l'abus d'alcool peuvent participer à l'effet cancérogène de celui-ci. Le manque de fer et de riboflavine a, en particulier, été invoqué pour expliquer la plus grande susceptibilité à la cancérisation de l'œsophage chez les alcooliques.

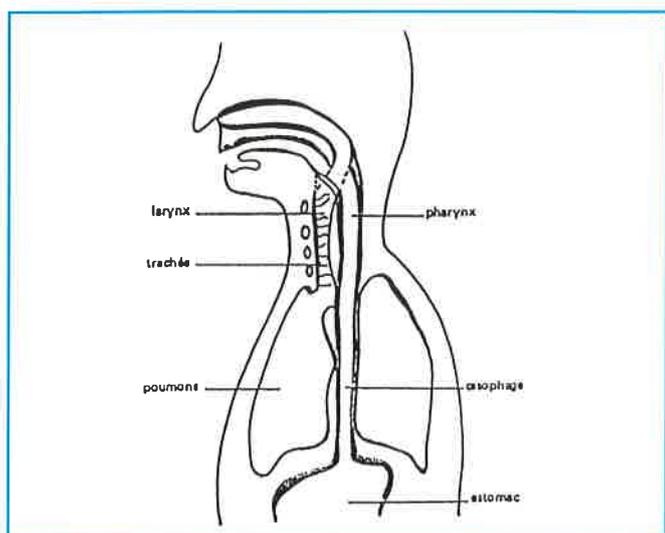
La consommation abusive des boissons alcoolisées et alcooliques est associée, par ailleurs, à une diminution de la réponse immunitaire qui pourrait contribuer à l'effet cancérogène de l'éthanol. La relation entre absorption régulière d'alcool et la diminution des défenses immunitaires semble due à l'insuffisance de folate et de pyridoxine qui est fréquente chez les alcooliques. L'acide folique **18** est, en effet, connu pour interférer avec l'immunité cellulaire et humorale tandis que la pyridoxine **19** joue un rôle important dans la production d'anticorps.



\*  
\* \*

Paradoxalement, dans cette situation où il est prouvé qu'il existe une relation entre l'abus des boissons alcoolisées et l'incidence de certains cancers, on ne peut encore préciser un mécanisme satisfaisant de cet effet et ceci en dépit des tentatives d'interprétations qui ont été faites, sur la base de nombreux travaux expérimentaux, et des indications intéressantes auxquelles ces derniers ont conduit.

Figure 1 - Schéma des zones à risques pour les cancers dus à l'alcool



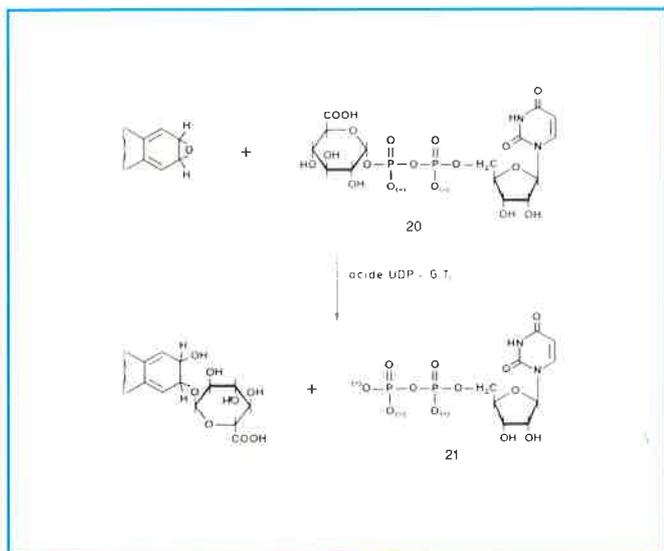
L'aspect multifactoriel des événements exogènes et endogènes qui interviennent dans le phénomène de cancérisation et le caractère multiphasique de l'expression de celui-ci font qu'il se prête mal à une compréhension claire et complète de ce simple constat écologique que l'abus de l'alcool favorise la cancérisation chez l'homme. Cette situation d'accumulation d'observations scientifiques, intéressantes en elles-mêmes mais parfois difficiles à resituer dans l'événement global considéré, ici la cancérisation de tissus humains, est cependant courante [13]. D'un point de vue pratique, ces travaux devraient, au moins dans l'immédiat, favoriser la mise en place d'une discipline de prévention efficace.

## RÉFÉRENCES

- [1] Le Petit Robert, Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française, Société du Nouveau Littre, 1972, 41.
- [2] E.B. Rimm, E.L. Gionannucci, W.C. Willett, G.A. Colditz, A. Asherio, B. Rosnen, M.J. Stampfer, Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men, *The Lancet*, 1991, 338, 464-468.
- [3] M. Tubiana, La mortalité par cancer. Tendances évolutives, *Bulletin du cancer*, 1991, 78, 401-403.
- [4] H. Sancho-Garnier, Inserm, U. 287, Villejuif, communication personnelle.
- [5] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, alcohol drinking, volume 44, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1988, 416 p.
- [6] M. Hubert-Habart, B. Kokel, Tabac et cancers. Acquis et perspectives, *L'Actualité Chimique*, novembre-décembre 1991, 403-417.
- [7] G. Obe, D. Anderson, Genetic effects of ethanol, *Mutat. Res.*, 1987, 186, 177-200.
- [8] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to man, Asbestos, volume 14, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1977, 106 p.
- [9] National toxicology program, "Toxicology and carcinogenesis studies of chrysotile asbestos in F 344 rats (feed studies), NIH publications n° 86.2551, Washington, DC, Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1985.
- [10] C.S. Lieber, E. Baraona, M.A. Leo, A. Garro, Metabolism and metabolic effects of ethanol, including interaction with drugs, carcinogens and nutrition, *Mutat. Res.*, 1987, 186, 201-233.
- [11] F. Farinati, C.S. Lieber, A.J. Garro, the effects of chronic ethanol consumption on carcinogen metabolism in rat upper alimentary tract, *Gastroenterology*, 1985, 88, 1378.
- [12] A.J. Garro, N. Espina, F. Farinati, M. Salvagnini, The effects of chronic ethanol consumption on carcinogen metabolism and on O6-methylguanine transferase-mediated repair of alkylated DNA, *Alcoholism, Clin. Exp. Res.*, 1986, 10, 73s-77s.
- [13] J.-C. Salomon, Le mythe de la connectivité ou comment échapper au piège de l'analyse, in *Le tissu déchiré*, propos sur la diversité des cancers, éditions du Seuil, 27, rue Jacob, Paris VI, 1991, 230-232.

**GLOSSAIRE**

- Acide UDP-glucuronique transférase (acide UDP-GT) : enzyme de détoxification qui catalyse la formation de glucuronides d'époxydes et de phénol, par exemple, à partir de l'acide UDP-glucuronique **20**, avec libération d'uridine diphosphate (UDP) **21**.



- Alcool déshydrogénase : enzyme qui catalyse la transformation de l'éthanol en acétaldéhyde.

- Aneuploïdie : perte ou gain d'un seul des chromosomes de l'ensemble (génom) qui constitue le matériel génétique caractéristique d'une cellule et de l'organisme auquel elle appartient.

- *Aspergillus* : moisissure qui se développe sur des substances végétales ou animales en décomposition, les substances sucrées et parfois les bronches. Appartient à l'embranchement des champignons, la classe des ascomycètes, l'ordre des moisissures et au genre *Aspergillus*. *Flavus* (jaune en latin) est une de ses variétés.

- Catalase : enzyme hémoprotéique qui catalyse la décomposition de l'eau oxygénée en oxygène et eau.

- Chromatide sœur : copie d'un chromosome produite lors de sa réplication.

- Clastogène : capable de provoquer des cassures de chromosomes.

- Cocarcérogène : substance chimique non cancérogène mais qui, appliquée en même temps qu'un composé cancérogène, augmente l'effet de ce dernier.

- Cytochrome P 450 : hémoprotéine qui contient un groupe prosthétique qui est un complexe fer-porphyrine. Il fonctionne comme transporteur d'électrons dans les microsomes. Il intervient dans les réactions d'hydroxylation.

- Cytoplasme : substance constitutionnelle de la cellule à l'exception du noyau et de la membrane cellulaire.

- Cytosol : fraction soluble du cytoplasme.

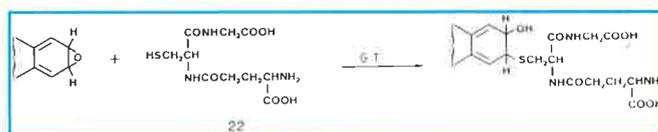
- Différenciation : processus par lequel les structures et les fonctions des cellules d'un organisme vivant se mettent en place progressivement et leur permettent de se spécialiser.

- Enzymes microsomiales : enzymes isolés à partir de la fraction subcellulaire, appelée "microsomes" et constituée de ribosomes et du réticulum endoplasmique.

- Eucaryote : organisme supérieur dont les cellules possèdent un noyau entouré d'une membrane nucléaire et qui contient le matériel génétique pouvant former des chromosomes multiples.

- Gastrula : forme embryonnaire des animaux qui succède à la blastula et où l'embryon est constitué de deux feuillettes (endoderme et ectoderme) entourant une cavité centrale.

- Glutathion transférase (GT) : enzyme de détoxification qui catalyse la réaction d'addition d'époxydes aliphatiques et glutamyl-cystéinyl-glycine **22**, coenzyme jouant un rôle d'antioxydant.



- Hématopoïèse : formation des globules sanguins. Les organes hématopoïétiques comprennent la moelle osseuse, le thymus et le tissu lymphoïde : rate, appendice, etc.

- Hépatocyte : cellule du foie.

- Malt : nom donné aux céréales (surtout l'orge) germées artificiellement et séchées puis débarrassées de leurs germes, avant d'être utilisées sous forme de moût pour la fabrication de la bière.

- Méiose : Division du noyau des cellules germinales des organismes à reproduction sexuelle durant laquelle le nombre des chromosomes est réduit de moitié.

- Mitogène : qui stimule la division cellulaire par mitose.

- Mutagène : qui élève la fréquence des mutations.

- Mycotoxine : substance toxique produite par l'activité métabolique de champignons.

- Oligo-élément : élément présent à l'état de trace dans un produit naturel ou artificiel et qui exerce une action, pas toujours élucidée, sur ses propriétés mécaniques, chimiques et/ou biologiques.

- Organoleptique : propriétés capables d'impressionner les récepteurs sensoriels du goût, de l'odorat, du toucher et de la vue.

- Peroxysomes : vésicules intracytoplasmiques de 0,1 à 1,0 micron de diamètre qui abritent un nombre important d'enzymes oxydatives, mais aussi de la catalase.

- Promoteur : composé non cancérogène qui, appliqué de façon répétitive après l'application d'un composé cancérogène, accélère la manifestation des propriétés de ce dernier.

- Réticulum endoplasmique : réseau membranaire situé dans le cytoplasme. Il est formé de lamelles et de tubes et est souvent accroché aux membranes cellulaires et nucléaires.

- Tétrade : groupe de quatre cellules ayant généralement la forme d'un tétraèdre, et produit par divisions successives d'une cellule mère. C'est la résultante de la deuxième étape des divisions successives d'un zygote.

- Tissus épithéliaux : tissus de recouvrement qui ont la particularité de provenir de l'ectoderme ou de l'endoderme, deux des couches germinales de la phase de gastrulation du développement embryonnaire.

- Tradescantie : éphémère de Virginie. Herbe d'Amérique de la famille des commélynacées.

- Zygote : œuf fécondé produit de l'union des gamètes. ■