

## 11

## Consommation d'alcool et cancers

La relation entre alcool et cancer est établie dans la littérature scientifique depuis longtemps. Plusieurs ouvrages ont, dans les dernières années, fait le point sur la relation entre cancer et alimentation, dont la consommation d'alcool (Anonyme, 1996, 1997, 1998). L'association entre consommation d'alcool et cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage) et du foie est considérée comme convaincante. La relation avec le cancer du sein et le cancer colorectal est, quant à elle, considérée comme probable. La relation avec le cancer du poumon est considérée comme possible. Par ailleurs, les experts s'accordent à considérer qu'il n'y a pas d'association convaincante entre consommation d'alcool et cancer de la vessie, probablement pas d'association avec le cancer de l'estomac ou du pancréas, et possiblement pas avec le cancer de la prostate et du rein (tableau 11.I).

**Tableau 11.I : Association entre consommation d'alcool et risque de cancer d'après le *World cancer research fund* (Anonyme, 1997)**

	Nature de l'association		
	Convaincante	Probable	Possible
Risque augmenté	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, foie	Sein, côlon-rectum	Poumon
Pas de relation	Vessie	Estomac, pancréas	Prostate, rein

Les localisations de cancer considérées ici sont celles pour lesquelles la consommation d'alcool augmente le risque de façon convaincante ou probable. Les études les plus utiles pour analyser le risque de cancer lié à une consommation d'alcool sont les études de cohorte, c'est-à-dire les études pour lesquelles le facteur étudié, ici la consommation d'alcool, a été enregistré avant la survenue de la maladie. Dans les études cas/témoins, les sujets (les cas) sont interrogés sur leur consommation d'alcool passée, après que le diagnostic de cancer a été posé, ce qui peut engendrer un biais d'« anamnèse ».

## Cavité buccale, pharynx, larynx et œsophage

La mortalité par ce type de cancer présente une grande variabilité géographique dans le monde. Des taux particulièrement élevés sont observés dans certains pays d'Asie (Hong Kong, Singapour), en France et en Uruguay. Des taux bas sont observés dans les pays scandinaves, en Grèce et au Japon. En France, les régions à taux élevé sont le Nord, la Normandie, la Bretagne, l'Alsace et la région parisienne. On estime qu'il y a chaque année en France environ 23 000 nouveaux cas et 13 000 décès par cancer de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage. La surmortalité masculine est importante dans tous les pays, et particulièrement en France. Ces localisations représentaient, en 1990, 14 % de la mortalité masculine par cancer, contre 3 % de la mortalité féminine. Entre 1950 et 1975, le taux de mortalité a régulièrement augmenté, passant de 35 à 60 pour 100 000. Il a diminué depuis, atteignant 45 pour 100 000 en 1990. Les taux d'incidence et de mortalité chez les femmes sont beaucoup plus faibles, et globalement stables, avec toutefois une légère augmentation pour les tumeurs du pharynx (Hill et coll., 1997).

Les cancers qui surviennent dans ces organes dérivent en grande majorité des cellules du revêtement épithélial, et sont le plus souvent des carcinomes épidermoïdes (80 %) ou plus rarement des adénocarcinomes. Le pronostic de ces cancers varie beaucoup, selon la localisation et le stade au moment du diagnostic. Le suivi des malades, traités le plus souvent par chirurgie ou radiothérapie, indique que la survie à 5 ans est, selon le stade clinique et la sous-localisation anatomique, de l'ordre de 50 % à 90 %. Malgré d'importants progrès réalisés dans la chirurgie ablative, particulièrement pour les formes initiales, et dans la chirurgie plastique, ces cancers laissent souvent des séquelles physiques graves d'un point de vue fonctionnel et esthétique (Anonyme, 1996).

Le tableau 11.II résume les principales caractéristiques des enquêtes de cohorte sur la relation entre consommation d'alcool et cancer du larynx, de la bouche et pharynx, et de l'œsophage (une douzaine d'études ont été publiées). La plupart d'entre elles ont choisi d'étudier un groupe connu pour avoir une consommation d'alcool importante ; il s'agit souvent d'enquêtes ayant étudié des groupes de gros consommateurs, sujets dépendants (hospitalisés pour « alcoolisme ») ou sujets exposés au risque de boire de l'alcool (pour des raisons professionnelles, par exemple). Les nombres de cancers incidents sont le plus souvent inférieurs à la centaine. La quantité d'alcool consommée était dans la plupart des cas estimée pour l'ensemble d'un groupe et non pas individuellement ; l'effet de l'alcool sur le risque de ces cancers est donc analysé pour une consommation importante comparée à une consommation faible.

**Tableau 11.II : Caractéristiques des études de cohorte sur la relation entre consommation d'alcool et cancer du larynx, de la bouche et pharynx, et de l'œsophage**

Référence Pays	Population	Période de suivi	Recueil des données alimentaires	Localisation du cancer	Nombre de cas			Remarques
					Larynx	Bouche Pharynx	Œsophage	
Hakulinen et coll., 1974 Finlande	Registre de consommateurs excessifs Hommes nés entre 1881-1932 N = 205 000 Consommateurs excessifs chroniques enregistrés dans le <i>Social welfare board</i> d'Helsinki en 1967-1970 N = 4 370	-	Pas d'estimation individuelle	Larynx Bouche et pharynx Œsophage	3	3 pharynx	101	Risques bruts (pas d'ajustement sur tabac ni autre facteur) ; analyse par rapport O/E ; RR et intervalles de confiance repris du WCRF
Monson et Lyon, 1975 États-Unis	Consommateurs excessifs chroniques 1 382 personnes hospitalisées en 1930 ou 1935 ou 1940 avec mention de la consommation chronique	→ décès ou → 1/1/71	Pas d'estimation individuelle	Larynx Bouche et pharynx	3	13	5	909 personnes décédées, 3 en vie à la fin de l'étude, 470 perdues de vue ; du fait du grand nombre de perdus de vue, les analyses portent sur la comparaison décès observés/attendus ; risques bruts (pas d'ajustement sur tabac ni autre facteur) ; analyse par PMR ( <i>Proportional mortality ratio</i> ) ; RR et intervalles de confiance repris du WCRF

Tableau 11.II (suite)

Référence Pays	Population	Période de suivi	Recueil des données alimentaires	Localisation du cancer	Nombre de cas			Remarques
					Larynx	Bouche Pharynx	Œsophage	
Robinette et coll., 1979 États-Unis	Anciens combattants 2 <sup>nd</sup> e Guerre, 4 401 hospitalisés pour consommation ex- cessive comparés à 4 401 témoins, hospitali- sés pour nasopharyngite	→ 1/1/46	Pas d'estimation individuelle	Larynx Bouche et pharynx	11	14	13	Risques bruts (pas d'ajustement sur tabac ni autre facteur) ; RR et intervalles de confiance repris du WCRF
Jensen, 1979 Danemark	Brasseurs, membres de la Danish brewery worker's union, employés entre 1939-1963 (n = 14 313) Comparaison de 13 250 sujets ayant droit à une ration gratuite de 2,1 litres de bière par jour à 1 063 témoins travaillant dans une usine d'eau minérale	Décès : 1/1/43 à 31/12/73 Morbidity : registre danois des cancers : 1943-1972	Pas d'estimation individuelle	Larynx Bouche et pharynx	45	46	41	Risques bruts (pas d'ajustement sur tabac ni autre facteur)
Schmidt et Popham, 1981 Canada	Consommateurs excessifs Sujets de l' <i>Addiction Re- search Foundation</i> d'Onta- rio admis entre 1951-1970 dans un service pour trai- tement (n = 9 889 hommes), com- parés aux causes de mor- talité de la population générale de l'Ontario, et de l'échantillon des an- ciens combattants améri- cains	1951-1970 à 1971 (1 à 21 ans)	Pas d'estimation individuelle	Larynx Bouche et pharynx	12	24	16	Auteurs estiment que la plupart des sujets ont maintenu une consommation importante d'al- cool (sur un sous-échantillon, seulement 8 % étaient abstinents 10 ans après admission) ; RR et intervalles de confiance repris du WCRF (qui les ont repris d'un groupe de travail du CIRC)

Tableau 11.II (suite)

Référence Pays	Population	Période de suivi	Recueil des données alimentaires	Localisation du cancer	Nombre de cas			Remarques
					Larynx	Bouche Pharynx	Œsophage	
Kato et coll., 1992 Hawaï	Américains d'ascendance japonaise, vivant à Hawaï, nés entre 1900 et 1919, identifiés par le <i>Honolulu heart program</i> en 1965 (n = 6 701)	Registre de cancers 1965-1968 à 03/1990	Entre 1965-1968, examens et interview sur consom. d'alcool (quantité de bière, apéritifs et vin, par mois et pendant les 24 h précédentes)	Larynx	24			Analyse par modèle de Cox ; ajustement sur âge et tabac
Klatsky et coll., 1981 États-Unis	<i>Kaiser permanente</i> Consommateurs excessifs américains n = 87 926					15		
Kono et coll., 1985 Japon	Médecins japonais n = 5 477	05/1965 à 1977	Interviews en mars-avril 1965 sur consommation de tabac et d'alcool des 20 années précédentes			18		RR et intervalles de confiance repris du WCRF
Dean et coll., 1979 Irlande	Travailleurs d'une brasserie (n = 1 628) décédés entre 1954-1973 ; avaient droit à une ration quotidienne gratuite de 2 pintes de « stout » ou d'une autre bière ; comparaison avec les statistiques de mortalité en Irlande		Pas d'estimation individuelle	Œsophage			10	RR et intervalles de confiance repris du WCRF (d'après un groupe de travail du CIRC) ; résultats présentés = SMR ( <i>Standardized mortality ratio</i> )

WCRF : *World cancer research fund* ; RR : risque relatif

## Bouche et pharynx

La relation entre consommation d'alcool et risque de cancer de la bouche et du pharynx est très constante dans la littérature. Les résultats des enquêtes de cohorte sont indiqués dans le tableau 11.III. En outre, cette relation a été étudiée dans une vingtaine d'études cas-témoins.

**Tableau 11.III : Consommation d'alcool et risque de cancer de la bouche et du pharynx : résultats des études de cohorte**

Pays	Population	Risque relatif consommation élevée vs basse RR (IC 95 %)
Norvège	Habitants d'Oslo	4,8 (3,0-7,2)
Finlande	Consommateurs excessifs	5,7 (1,2-16,5)
États-Unis	Consommateurs excessifs chroniques	3,3 (1,8-5,6)
États-Unis	Anciens combattants	2,18 (1,09-4,61)
Danemark	Brasseurs	1,25 (0,92-1,67)
Canada	Consommateurs excessifs	4,2 (2,7-6,3)
États-Unis	Consommateurs excessifs	4,0 (1,7-7,9)
Japon	Médecins	8,6 (6,9-10,6)

Dans la quasi-totalité des études, le risque est multiplié par un facteur 2 à 5. Certaines de ces études avaient une estimation individuelle de la consommation d'alcool et de caractéristiques pouvant l'influencer ou être influencée par elle, telle que la consommation de tabac ou l'alimentation par exemple, sur lesquelles il a été possible d'ajuster.

L'effet conjoint de la consommation d'alcool et de tabac a été étudié. Par rapport aux non-consommateurs et non-fumeurs, la consommation élevée d'alcool (> 45 g/j) chez les non-fumeurs double le risque de cancer de la cavité buccale et du pharynx (Rothman et Keller, 1972). Cet effet de l'alcool, indépendamment du tabac, a été retrouvé dans d'autres études. Par ailleurs, il existe une interaction entre consommation d'alcool et de tabac : une consommation élevée à la fois de tabac (> 40 cig/j) et d'alcool (> 45 g/j) multiplie le risque par 15 (Rothman et Keller, 1972). Ces résultats ont ensuite été confirmés par d'autres auteurs, sans toutefois que la nature de l'interaction (additive ou multiplicative) soit clairement établie. La littérature ne montre pas de différence de risque, à quantité d'éthanol donnée, entre les types de boissons alcooliques.

Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés : effet sur les cellules du tractus aérodigestif supérieur, modification de la perméabilité des membranes permettant l'entrée de carcinogènes, altération du métabolisme cellulaire, ou du statut nutritionnel du sujet, ce qui augmenterait sa susceptibilité au cancer.

## Larynx

Toutes les études épidémiologiques conduites depuis les années cinquante ont conclu à une augmentation du risque en relation avec la consommation d'alcool. Plusieurs études ont montré une relation dose-effet. Les résultats des enquêtes de cohorte sont indiqués dans le tableau 11.IV : le niveau de risque varie selon les études de 1,4 à 5,4 chez les sujets à forte consommation comparés aux sujets à consommation faible.

**Tableau 11.IV : Consommation d'alcool et risque de cancer du larynx : résultats des études de cohorte**

Pays	Population	Risque relatif consommation élevée vs basse RR (IC 95 %)
Norvège	Habitants d'Oslo	3,1 (1,0-7,3)
Finlande	Consommateurs excessifs	1,4 (0,3-7,2)
États-Unis	Consommateurs excessifs chroniques	3,8 (1,4-8,2)
États-Unis	Anciens combattants	1,72 (0,71-4,40)
Danemark	Brasseurs	1,98 (1,44-2,65)
Canada	Consommateurs excessifs	4,3 (1,4-4,9)
États-Unis (Hawaï)	Américains d'ascendance japonaise	1,2 (0,6-2,3) (= 30 ml éthanol) 5,4 (2,8-10,4) (> 30 ml éthanol)

Dans ces études, la notion de « consommation forte » est à nouveau non définie, du fait qu'elle est établie à partir du groupe de sujets étudiés et non à partir de l'individu. Les résultats des études cas-témoins sont également très homogènes. Dans l'ensemble, la littérature montre que plus la consommation est grande, plus le risque est élevé. Le risque ne dépend pas du type de boisson consommée.

Une grande étude multicentrique, effectuée en Italie, Espagne, Suisse et France (Tuyns et coll., 1988) a permis d'analyser l'effet de différentes boissons sur le risque de cancer du larynx, selon la localisation anatomique. Une augmentation significative du risque a été observée avec la quantité d'alcool, après ajustement sur le tabac, l'âge et le lieu géographique de résidence. Cette association est plus forte pour les cancers de la région supraglottique (région de jonction entre substances ingérées et substances inhalées, qui est de ce fait exposée à la fois à l'alcool liquide et aux vapeurs d'alcool) que pour les cancers de la partie inférieure (exposée seulement à la partie volatile de l'alcool). L'effet conjoint de la consommation d'alcool et de tabac semble également varier selon la localisation anatomique du cancer. Cette étude multicentrique européenne a permis de montrer un effet de l'alcool indépendant de l'effet du tabac, à la fois pour la région de l'endolarynx (risque de cancer lié à une consommation quotidienne de plus de 120 g d'alcool atteignant 2,7, après

élimination de l'effet du tabac par ajustement statistique) et pour les régions de l'hypo- et de l'épipharynx (risque atteignant 10,2).

Les mécanismes invoqués pourraient être les mêmes que ceux proposés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx : modification de la perméabilité des membranes cellulaires permettant le passage de cancérogènes ; modification du statut nutritionnel des consommateurs qui augmenteraient leur susceptibilité au cancer *via* par exemple la perte de capacités antioxydantes.

### Oesophage

Les résultats des études de cohorte sont résumés dans le tableau 11.V. À l'exception d'une enquête réalisée en Irlande, toutes ont trouvé une augmentation du risque de cancer de l'oesophage liée à la consommation de boissons alcooliques, les risques variant de 2 à 6 pour une consommation considérée comme importante par rapport à une consommation considérée comme faible.

**Tableau 11.V : Consommation d'alcool et risque de cancer de l'oesophage : résultats des études de cohorte**

Pays	Population	Risque relatif consommation élevée vs basse RR (IC 95 %)
Norvège	Habitants d'Oslo	4,2 (2,9-4,6)
Finlande	Consommateurs excessifs	5,7 (1,4-2,1)
États-Unis	Consommateurs excessifs chroniques	1,9 (0,4-5,5)
États-Unis	Anciens combattants	2,0 (0,9-5,1)
Danemark	Brasseurs	2,09 (1,50-2,83)
Canada	Consommateurs excessifs	3,2 (1,8-5,2)
Irlande	Brasseurs	0,6 (0,3-2,1)

Les enquêtes cas-témoins sont également très homogènes dans leurs résultats ; la presque totalité (18 sur 21 enquêtes) montre un risque augmenté (pour revue Riboli, 1996). La plupart de ces études ont été conduites dans des pays où la consommation d'alcool est habituelle. La consommation de tabac n'a pas systématiquement été prise en compte. Deux études cas-témoins conduites en Ille-et-Vilaine et dans le Calvados ont permis d'étudier la relation dose-effet et l'interaction avec le tabac (Tuyns et coll., 1977, 1987). Ces études ont porté sur un grand nombre de cas incidents comparés à des témoins représentatifs de la population des deux départements, à une période où la consommation d'alcool en France était la plus élevée au monde. La quantité consommée semble avoir davantage d'importance que le type d'alcool. L'alcool et le tabac ont un effet multiplicatif sur le risque de cancer de l'oesophage. Par rapport aux fumeurs et consommateurs modérés (moins de 9 cig/j, moins de 39 g d'éthanol/j), la consommation élevée d'alcool entraîne une augmentation du



risque beaucoup plus importante (*odds ratio* = 37) que la consommation élevée de tabac (*odds ratio* = 5). Le risque pour les sujets qui boivent et fument beaucoup (> 20 cig/j et > 80 g d'éthanol/j) est très élevé (*odds ratio* = 44) (Tuyns et coll., 1977).

Là encore, le mécanisme de l'effet de l'alcool sur le cancer de l'œsophage n'est pas complètement élucidé. Plusieurs mécanismes ont été avancés. Certains auteurs ont proposé un effet des composés contenus dans les boissons alcooliques sur l'ADN, par exemple sur la méthylation, qui augmenterait la probabilité de mutation. L'éthanol pourrait rendre les cellules de la muqueuse œsophagienne plus susceptibles aux carcinogènes chimiques. Il pourrait également promouvoir les tumeurs initiées par les carcinogènes du tabac. L'acétaldéhyde produit par l'éthanol engendrerait des adduits (à l'ADN ou à d'autres macromolécules) qui pourraient agir au niveau de l'initiation ou de la promotion des tumeurs (Mufti et coll., 1989). Un rôle de l'acétaldéhyde dans l'augmentation des cancers des VADS est soutenu par le fait que les grands consommateurs déficients en aldéhyde déshydrogénase 2 (50 % des Asiatiques), qui accumulent l'acétaldéhyde, ont un risque fortement accru de développer de tels cancers.

### Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Les effets de la consommation d'alcool sur le développement d'un cancer du foie ne sont pas parfaitement cernés. Un grand nombre d'études récentes suggèrent toutefois qu'une consommation élevée d'alcool constitue un facteur de risque. Les dix-huit enquêtes de cohorte réalisées sur le sujet mettent en évidence des risques relatifs variant de 1,0 à 35,1 (Anonyme, 1996). Onze études sur seize montraient des risques statistiquement significatifs. Pour les dix-neuf enquêtes cas-témoins, les risques variaient de 0,6 à 12,0 ; quatorze études sur dix-sept présentant un risque supérieur à l'unité montraient des résultats statistiquement significatifs. Le problème de nombreuses études est l'absence de prise en compte de facteurs de risque de CHC. Ainsi, nombre d'entre elles n'ont pas pris en compte l'habitude tabagique, et la plupart n'ont pas ajusté sur l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Un ajustement sur l'infection par le virus de l'hépatite C a été effectué, mais seulement dans deux études. En réalité, l'alcool est un facteur de risque pour le développement d'une cirrhose, et celle-ci augmente le risque de cancer du foie, sans doute indépendamment de toute consommation d'alcool (Adami et coll., 1992 ; pour revue, Tuyns, 1979 ; Longnecker et Enger, 1996). Chez les patients ayant une cirrhose alcoolique, la probabilité de survenue à 5 ans d'un hépatocarcinome est d'environ 15 % à 20 %. Les facteurs associés au développement d'un CHC sont le sexe masculin, une valeur élevée d' $\alpha$  foetoprotéine sérique et la présence de marqueurs sérologiques d'une infection par les virus des hépatites B (VHB) ou C (VHC) (De Bac et coll., 1994 ; Ikeda et coll., 1993). La très grande fréquence de marqueurs viraux chez les sujets atteints d'une cirrhose

alcoolique avec CHC (Attali et coll., 1985 ; Renard et coll., 1991 ; Bruix et coll., 1989 ; Nakanuma et Ohta, 1983 ; Goeser et coll., 1993) ainsi que la présence d'ADN du virus B dans le foie tumoral (Bréchet et coll., 1982 ; Paterlini et coll., 1993) a fait poser la question des rôles respectifs de l'alcool et des virus dans le développement du CHC (Leandro et coll., 1990 ; Nalpas et coll., 1995 ; Poynard et coll., 1991). De plus, une potentialisation des effets est suggérée par l'augmentation du risque déjà élevé d'hépatocarcinome chez les sujets porteurs du virus de l'hépatite C (Miyakawa et coll., 1994). Même si le débat alcool et/ou virus dans le développement du CHC n'est pas clos, les éléments disponibles sont suffisamment troublants pour conseiller l'arrêt de la consommation d'alcool en cas d'infection par le VHC, surtout lorsqu'une cirrhose est constituée, et de promouvoir la vaccination contre le VHB dont l'efficacité sur la réduction du risque de CHC est amplement démontrée (Zanetti, 1992 ; Lee et Ko, 1997).

## Sein

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme. Approximativement 35 000 nouveaux cas de cancer du sein et 10 000 décès surviennent chaque année. Si l'incidence a augmenté régulièrement et fortement (+ 60 %) entre 1975 et 1995, l'augmentation de la mortalité a été plus modérée (+ 8 %). Ces résultats sont à mettre en parallèle avec un diagnostic plus précoce, dû en partie aux campagnes de dépistage systématique et à une amélioration de l'efficacité thérapeutique (Ménégoz et Chérié-Challine, 1998). Le taux de survie se situe autour de 70 % à 5 ans (Anonyme, 1999).

Une association entre consommation d'alcool et cancer du sein a été démontrée la première fois par Williams et Horm en 1977. Il s'agissait d'une analyse effectuée à partir d'interviews réalisées sur 7 518 cas de cancer observés dans la *Third national cancer survey*. Depuis, un grand nombre d'auteurs ont rapporté des résultats sur ce sujet. Une quarantaine d'études cas-témoins et plus de dix études de cohorte ont été effectuées sur cette relation.

Dans ces différents articles, la valeur du test de tendance a été considérée en premier lieu, puis les résultats correspondant à des tests de tendance significatifs dans ces deux catégories extrêmes ont été classés, montrant une augmentation (catégorie +) ou une diminution du risque relatif (catégorie -). Lorsque le test de tendance n'était pas indiqué dans l'article, c'est la valeur du risque relatif correspondant aux classes extrêmes (quintile ou quartile de consommation le plus élevé par rapport au plus faible) qui a été considérée, en prenant les valeurs 1,25 et 0,8 comme bornes du risque relatif, sans considération de sa significativité. Les résultats sont donc ainsi regroupés en cinq catégories (tableau 11.VII).

214 Les études cas-témoins indiquent une augmentation du risque pour 26 d'entre elles, 14 n'ont pas mis en évidence d'effet de la consommation d'alcool sur le

**Tableau 11.VI : Consommation d'alcool et cancer du sein : résumé de la littérature**

	Nombre d'études				
	-/*	-/ns	na	+ /ns	+ /*
Études cas/témoins	0	2	14	9	17
Études de cohorte	0	2	1	3	7

+ /\* : augmentation du risque relatif (RR), test de tendance significatif ; +/ns : test de tendance positif, statistiquement non significatif, ou RR (consommation la plus élevée vs la plus faible) supérieur à 1,25 ; -/ns : test de tendance négatif, statistiquement non significatif, ou RR (consommation la plus élevée vs la plus faible) inférieur à 0,8 ; -/\* : réduction du risque relatif, test de tendance significatif ; na : absence d'association

risque de cancer du sein et 2 ont trouvé une diminution (pour revue Clavel-Chapelon et coll., 1996). Dans les études de cohorte, 10 indiquent une augmentation du risque, 1 ne retrouve aucun effet, et 2 trouvent une diminution du risque de cancer du sein en cas de consommation d'alcool.

Contrairement aux études concernant les autres localisations de cancer, les enquêtes de cohorte sur la relation entre consommation d'alcool et cancer du sein (tableau 11.VII) indiquent une valeur de risque pour différents niveaux de consommation. Les résultats sont présentés dans la figure 11.1. Une synthèse de six études prospectives publiée récemment (Smith-Warner et coll., 1998) a montré une augmentation linéaire de 1,09 (1,04-1,13) par tranche de 10 g/j d'éthanol, jusqu'à 60 g/j ; aucune augmentation supplémentaire n'est mise en évidence pour des consommations supérieures.

Les deux métaanalyses de Longnecker (Longnecker et coll., 1988 ; Longnecker, 1994) montrent une association significative entre le développement d'un cancer du sein et la consommation d'alcool. Dans la seconde, les risques trouvés pour un, deux ou trois verres par jour sont respectivement égaux à 1,11 (IC 95 % : 1,07-1,16), 1,24 (IC 95 % : 1,15-1,34) et 1,38 (IC 95 % : 1,23-1,55). Dans la métaanalyse de Howe (Howe et coll., 1991), le risque était proche de l'unité pour une consommation modérée (de 1 à 29 g/j d'alcool) puis baissait à 0,92 (IC 95 % : 0,63-1,35) pour 30-39 g/j, pour atteindre 1,69 (IC 95 % : 1,19-2,40) dans la catégorie 40 g/j et plus. Cependant, Howe et coll. notaient dans cette analyse une grande hétérogénéité, le schéma de risque différant d'un pays à l'autre. Outre le rôle propre de l'éthanol, on peut s'interroger sur l'importance du type d'alcool. Celui-ci a été examiné dans les métaanalyses : l'augmentation du risque était similaire qu'il s'agisse de vin, de bière ou d'alcools forts.

La variabilité entre études pourrait s'expliquer de plusieurs façons. La mesure de la consommation d'alcool varie d'une étude à l'autre. Le plus souvent, elle est évaluée en verre par unité de temps, mais leur non-standardisation rend difficile la comparaison entre études. Les femmes auraient par ailleurs tendance à sous-estimer leur consommation d'alcool passée (Giovannucci et

Tableau 11.VII : Caractéristiques des études de cohorte sur la relation entre consommation d'alcool et cancer du sein

Référence Pays Étude	Population % de non consommateurs	Période de suivi	Recueil des données alimentaires	Questionnaire validé/ajustement sur l'énergie	Nombre de cas	Remarques
Zhang et coll., 1999 États-Unis <i>Framingham study</i>	Cohorte initiale : n = 2 873 femmes, 28-62 ans, suivies depuis 1948 ; examinées tous les 2 ans Cohorte de descendance : n = 2 641 femmes, suivies tous les 4 ans 24 %	1948-1993 1971-1993	Interview, sur nombre de verres de cocktails, bière et vin par mois ou par semaine	? / énergie totale consommée ?	287	Par sous-cohorte et par type de boisson
Van den Brandt et coll., 1995 Pays-Bas <i>Netherlands cohort study</i>	62 573 femmes âgées de 55-69 ans en 1986, supposées en post-ménopause sous-cohorte de n = 1 716 suivie tous les 2 ans 28 %	09/1986-12/1989 Incidence des cas recueillie sur la cohorte entière	Autoquestionnaire sur l'année précédant l'interrogatoire : questions sur bière, vins rouge et blanc, vins doux, liqueur (16 % éthanol), alcools forts ; consommation quotidienne	Oui/Méthode de Willett et Stampfer (résidus)	422	
Rohan et coll., 2000 Canada <i>Canadian national breast screening study (NBSS)</i>	56 837 femmes, essai évaluation programme de dépistage de cancer du sein par mammographie n = 5 681 23 %	1982 au 31/12/1993 Incidence des cas par diagnostic du programme et registre des cancers	Autoquestionnaire alimentaire ; questions sur bière, vin, spiritueux	Oui/ ?	1 336	Par type de boisson

**Tableau 11.VII (suite)**

Référence Pays Étude	Population % de non consommateurs	Période de suivi	Recueil des données alimentaires	Questionnaire validé/ajustement sur l'énergie	Nombre de cas	Remarques
Holmberg et coll., 1995 Suède Sweden mammography cohort	Programme de dépistage du cancer du sein chez femmes 40-70 ans du comté d'Uppsala, invitées en 1987 ; cohorte de 61 471 femmes n = 276 cas ; 452 témoins recrutés sur nombre de cancers du sein attendus dans le comté de résidence (appariement sur comté, mois de diagnostic et âge) 26 %	03/1987-12/1990	Autoquestionnaire alimentaire sur les 6 derniers mois ; questions sur les boissons	?/non	276	Âge début, durée, a déjà arrêté ou non
Gapstur et coll., 1992 États-Unis Iowa women's health study	Cohorte de femmes (41 834 répondantes) post-ménopausées, âgées de 55-69 ans, sélectionnées à partir du fichier des permis de conduire fin 1985 n = 37 105 femmes à risque de cancer du sein 54 %	01/1986-12/1989	Autoquestionnaire alimentaire de Willett sur l'année précédant l'interrogatoire ; recueil des consommations d'alcool total et recueil séparé pour vin rouge, vin blanc, bière et liqueur	Oui/ ?	493 (incluant 48 <i>in situ</i> )	Interaction avec THS : association n'existe que chez les utilisatrices d'œstrogènes non contraceptifs ; Interaction avec récepteurs hormonaux. Le suivi de 939 cas jusqu'en 12/92 montre différence effet alcool sur le risque selon le statut en récepteurs : risques + élevés chez les ER-/PR-

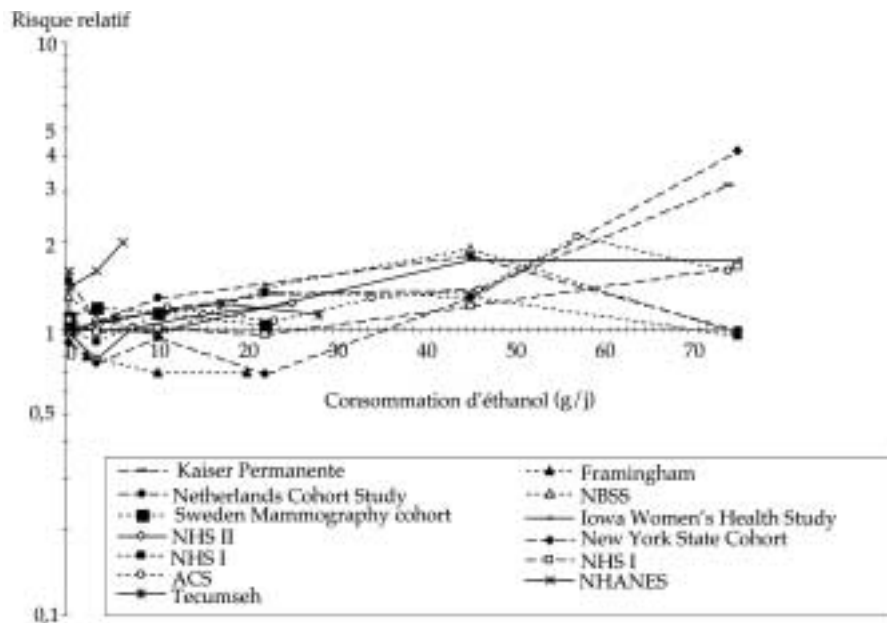
Tableau 11.VII (suite)

Référence Pays Étude	Population % de non consommateurs	Période de suivi	Recueil des données alimentaires	Questionnaire validé/ajustement sur l'énergie	Nombre de cas	Remarques
Garland et coll., 1999 États-Unis <i>Nurses' health study II</i>	Cohorte de 116 671 infirmières de 25-42 ans en 1989 15 %	1989-1/6/1995	Autoquestionnaire alimentaire sur l'année précédant l'interrogatoire ; recueil des consommations d'alcool total et recueil séparé pour vin rouge, vin blanc, bière et liqueur	Oui/oui, résidus	445 (435 pour les résultats)	Résultats à différents âges de la vie et dans l'année précédente ; les résultats donnés sont ceux de la vie entière
Hiatt et Bawol*, 1984 États-Unis <i>Kaiser permanente</i>	96 565 femmes > 15 ans examens de santé entre 07/1964 et 04/1972, membres de la <i>Kaiser foundation health plan of Northern California</i> Sous-cohorte n = 694 cas et 3 595 témoins 30 %	1964-1972	Interview sur nombre de verres de vin, bière, whisky, cocktails consommés habituellement	?/ ?	694	Résultats fournis dans l'article sont, âge et niveau d'éducation, âge et tabac ; les résultats pris en compte pour le graphique sont ceux ajustés sur âge et ethnie
Willett et coll., 1987 États-Unis <i>Nurse health study I</i> dans Smith-Warner et coll., 1998	121 700 femmes âgées de 30-55 ans, incluses en 1976 n = 89 046 âgés de 34-59 ans 33 %	1980-1986	Autoquestionnaire alimentaire sur l'année précédant l'interrogatoire posé en 1980 ; recueil des consommations d'alcool total et recueil séparé pour vin, bière et liqueur	Oui/oui (résidus)	1 023	
	n = 68 817 âgés de 40-65 ans 36 %	1986-1991	<i>Idem</i>	<i>Idem</i>	806	

**Tableau 11.VII (suite)**

Référence Pays Étude	Population % de non consommateurs	Période de suivi	Recueil des données alimentaires	Questionnaire validé/ajustement sur l'énergie	Nombre de cas
Dans Smith-Warner et coll., 1998 <i>New York state cohort</i>	Femmes en post-ménopause > 50 ans n = 18 475 23 %	1980-1987	Autoquestionnaire alimentaire	Oui/ ?	367
Garfinkel et coll., 1988 États-Unis <i>American cancer society (ACS)</i>	> 1 million de personnes incluses entre 10/1959 et 2/1960 pour étude de mortalité ; > 45 ans n = 581 321 femmes et 73 387 décès 80 %	1/7/1960 au 30/6/1972	Autoquestionnaire ; questions sur sur consommation /jour d'alcool (bière, vin, whisky)	Non/ ?	2 933 (nombre de décès par cancer du sein)
Schatzkin et coll., 1987 États-Unis <i>National health and nutrition examination survey (NHANES)</i>	Échantillon population américaine, interrogé en 1971-75, dont 8 596 femmes n = 7 188 31 %	1971/1975 à 1981/1984 (médiane de suivi = 10 ans)	Interview sur consommation de l'année précédente en bière, vin ou liqueur	Non/ ?	88
Simon et coll., 1991 États-Unis <i>Tecumseh community health study (TCHS)</i>	Interviews entre 1959-1960 des habitants de Tecumseh ; informations de 2 420 femmes ; questionnaires de suivi survenue de cancer (2 299 réponses + infos sur décès) n = 1 954 34 %	28 ans	Interviews sur consommation de bière, vin, et apéritifs et alcools forts		87

n : nombre de femmes participant à l'enquête faisant l'objet de la publication ; \* non inclus dans la métaanalyse de Smith-Warner



**Figure 11.1 : Consommation d'éthanol et cancer du sein : résultats des études de cohorte**

Chaque étude est représentée par une courbe tracée à partir des estimations fournies par les articles quant aux risques par niveau de consommation d'éthanol

coll., 1993a), ou actuelle pour les grandes consommatrices. Dans les différentes études revues, les femmes non consommatrices n'étaient pas toujours définies très précisément.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la variation du risque selon la période de la vie où l'alcool est consommé ; dans les deux derniers articles publiés sur ce sujet, aucune modification du risque n'est mise en évidence, qu'il s'agisse d'alcool consommé avant l'âge de 30 ans (Longnecker et coll., 1995), ou à l'âge de 16 ans (Freudenheim et coll., 1995).

Des publications récentes ont porté sur une possible interaction entre consommation d'alcool et utilisation de traitements hormonaux de la ménopause. Deux enquêtes de cohorte ont rapporté une telle interaction (Colditz et coll., 1990 ; Gapstur et coll., 1992), qui n'est retrouvée ni dans l'enquête canadienne (Friedenreich et coll., 1993) ni dans l'enquête néerlandaise (Van der Brandt et coll., 1995) ; cette dernière étude suggérait toutefois une interaction avec la prise de contraceptifs oraux.

D'autres auteurs ont mis en évidence une interaction entre alcool et marqueurs d'hormonodépendance de la tumeur. Nasca et coll. (1994) montrent une augmentation du risque seulement pour les cancers du sein positifs aux récepteurs œstrogéniques. Gapstur et coll. (1995) trouvent quant à eux un



effet synergique entre consommation d'alcool et traitements de la ménopause variant selon le statut des récepteurs hormonaux. Ces auteurs suggèrent que ceci pourrait en partie expliquer l'hétérogénéité de la littérature. Dans la métaanalyse de Smith-Warner et coll. (1998), le risque relatif (RR) de cancer du sein par dose de 10 g d'éthanol est similaire dans différents sous-groupes définis selon l'utilisation ou non de traitement hormonal substitutif (1,09 [1,03-1,14] chez les non-utilisatrices, 1,09 [1,00-1,18] chez les ex-utilisatrices et 1,06 [0,98-1,16] chez les femmes en cours d'utilisation). Le risque est plus élevé chez les femmes postménopausées (1,05 [1,01-1,10]) que chez les préménopausées (1,00 [0,87-1,15]), mais le test d'interaction n'est pas significatif. Certains auteurs ont décrit un risque plus élevé chez les femmes minces, mais la métaanalyse de Smith-Warner ne confirme pas ce résultat (1,02 [0,91-1,13], 1,07 [1,00-1,14], 1,11 [1,04-1,18], 1,04 [0,97-1,11] et 1,12 [1,02-1,22] pour des indices de masse corporelle = 20, > 21-23, > 23-25, > 25-29 et > 29, respectivement).

Une possible interaction avec l'alimentation a également été décrite. Une consommation suffisante de folates pourrait pour certains réduire l'excès de risque de cancer du sein lié à l'alcool. Les résultats de la seule étude publiée à ce jour vont dans ce sens (Zhang et coll., 1999).

Le mécanisme par lequel l'alcool pourrait jouer un rôle sur le cancer du sein est loin d'être clairement établi. Le cancer du sein étant un cancer hormonosensible, l'alcool pourrait intervenir dans le métabolisme hormonal. Pour certains auteurs, la consommation d'alcool entraînerait une augmentation de la sécrétion de prolactine ; toutefois, le rôle de la prolactine dans l'étiologie du cancer du sein n'est pas défini. Pour d'autres, la relation entre alcool et cancer du sein s'expliquerait par le fait que l'alcool induit des altérations au niveau hépatique en diminuant la clairance métabolique des œstrogènes ou en augmentant leur production. De fait, plusieurs études (pour revue, Smith-Warner et coll., 1998) ont montré des corrélations positives entre consommation d'alcool et taux d'œstrogènes plasmatiques ou urinaires ; certains auteurs ont montré que les niveaux d'œstradiol étaient significativement plus élevés chez les consommatrices que chez les non-consommatrices, qu'elles soient préménopausées (Mendelson et coll., 1988) ou postménopausées et utilisatrices de traitements hormonaux substitutifs (Ginsburg et coll., 1996). D'autres mécanismes suggérés impliquent un effet de l'alcool sur la perméabilité membranaire ou encore l'effet carcinogène de l'acétaldéhyde.

## Côlon-rectum

En France, le cancer colorectal se situe au troisième rang de la mortalité par cancer chez l'homme, après le cancer du poumon et de la prostate et au deuxième rang chez la femme, après le cancer du sein. Il se situe au premier rang des cancers pour les deux sexes réunis. Il représente près de 15 % de

l'ensemble des cancers. C'est un cancer grave, à l'origine de plus de 15 000 décès par an. De 1950 à 1990, la mortalité par cancer colorectal a diminué chez les femmes, passant de 23,9 à 17,2 pour 100 000, alors qu'elle a augmenté chez l'homme jusqu'en 1980, atteignant 32/100 000 décès, puis diminué jusqu'à atteindre 28,7/100 000 décès. Une estimation faite par le réseau des registres de cancer suggère qu'il y a eu en 1995 35 000 nouveaux cas, et que 1 Français sur 25 sera atteint de ce cancer au cours de son existence. Il existe une légère prédominance masculine, avec un *sex ratio* un peu supérieur à 1 pour le cancer du côlon et compris entre 1,5 et 2 pour le cancer du rectum (Hill et coll., 1997).

Le côlon est constitué de 3 tuniques : la séreuse péritonéale, la musculuse et la muqueuse, il ne présente pas de villosités. La répartition des tumeurs est fonction des sites anatomiques : 30 % dans le rectum, 24 % dans le sigmoïde, 13 % dans le cæcum, 12 % dans le côlon ascendant, 11 % dans le côlon gauche et 10 % dans le côlon transverse. L'acte chirurgical reste la technique la plus efficace aujourd'hui lorsque le dépistage est suffisamment précoce (Ménégoz et Chérié-Chammine, 1998). Si le pronostic de survie à 5 ans est de 96 % pour les tumeurs intraépithéliales (Anonyme, 1999), il chute à 48 %-76 % pour les tumeurs plus étendues et à 6 % pour les tumeurs métastatiques.

La relation entre alcool et cancer colorectal a été évoquée en premier lieu en 1957 par une étude anglaise (Stocks, 1957). Depuis, un grand nombre de résultats ont été publiés à partir d'études de corrélations, d'études cas-témoins et d'études de cohorte. Une métaanalyse effectuée en 1990 à partir de 27 études de cohorte et cas-témoins (Longnecker et coll., 1990) n'a mis en évidence qu'une association très faible entre la consommation d'alcool et le développement de cancer : le risque augmentait de 1,10 par dose de 24 g/j d'éthanol. Ce risque relatif (RR) était plus élevé dans l'ensemble des 5 études de cohorte (1,32 [1,16-1,51]) que dans les 22 études cas-témoins (1,07 [1,02-1,12]). Il était, d'après les 13 études ayant rapporté des résultats par sexe, similaire chez les hommes (1,10 [1,04-1,17]) et les femmes 1,12 [1,01-1,23]), et similaire pour le côlon (1,10 [1,03-1,17]) ou le rectum (1,10 [1,02-1,18]), d'après les 14 études ayant des résultats par localisation. À partir des 8 études ayant fourni des résultats par type de boisson, l'estimation du risque global (toujours par dose de 24 g/j d'éthanol) était de 1,26 (1,13-1,41) pour la bière, 1,11 (0,91-1,36) pour le vin et de 1,13 (0,99-1,29) pour les alcools forts.

Les études réalisées depuis cette métaanalyse ne remettent pas en cause ces résultats. Le tableau 11.VIII présente les caractéristiques des études de cohorte ayant publié des résultats sur la relation entre consommation d'alcool et cancer du côlon et du rectum. Ces résultats sont représentés figures 11.2 et 11.3.

Sur les 11 études de cohortes se rapportant au cancer colorectal, 6 ont mis en évidence une association entre alcool et cancer du côlon (Klatsky et coll., 1988 ; Hirayama, 1981 ; Giovannucci et coll., 1993b ; Glynn et coll., 1996 ; Chyou et coll., 1996 ; Hsing et coll., 1998). L'étude de Klatsky montre une

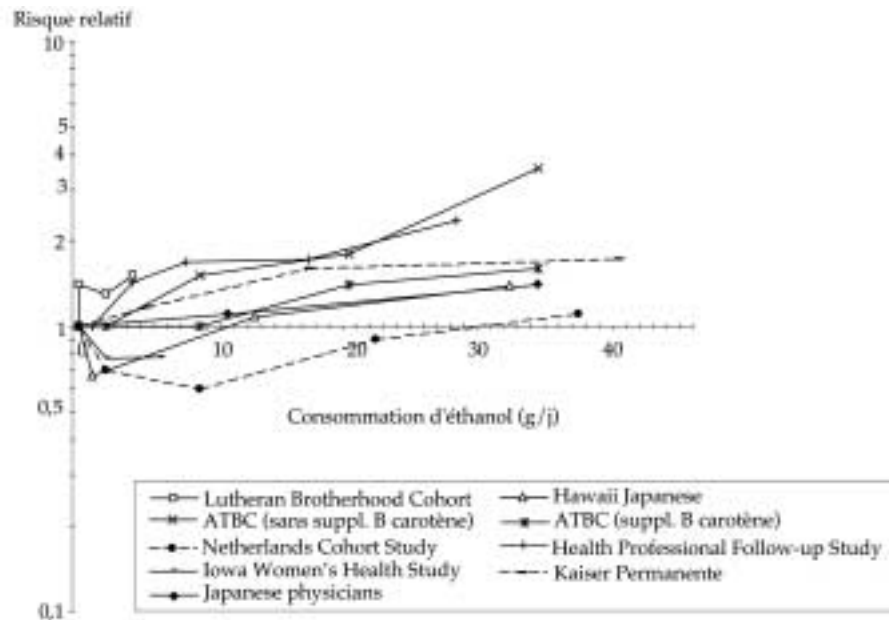
**Tableau 11.VIII : Caractéristiques des études de cohorte sur la relation entre consommation d'alcool et cancer colorectal**

Référence Pays/Étude	Population (date d'inclusion)	Consommation d'alcool	Nombre de cas	Résultats			Remarques
				Côlon	Rectum	Côlon-rectum	
Garland et coll., 1985 États-Unis	2 107 hommes		49				Significatif
Kono et coll., 1986 Japon	5 135 médecins (1965)		39				↗ Mortalité par cancer (grands vs non-conso)
Wu et coll., 1987 États-Unis	Communauté californienne 11 888 hommes et femmes (1981)		58 hommes 68 femmes				Femmes 1,00 1,13 (0,6-2,1) 1,45 (0,6-2,1) Hommes 1,00 2,24 (1,1-4,4) 2,42 (1,3-4,5)
Klatsky et coll., 1988 États-Unis <i>Kaiser permanente</i>	106 203 hommes et femmes (1978-1984)	Abstinence vs ≥ 3 verres/j	269 (203 C, 66 R)	Total 1,71 (0,92-3,19) Femmes 2,56 (2,03-6,40) Hommes 1,16 (0,46-2,90)	3,17 (1,05-9,57)		Pas de différence selon le type de boisson (sauf ↗ légère cancer du rectum pour les buveurs de bière)
Hirayama et coll., 1989 Japon	265 000 hommes et femmes	Conso vs non-conso, sigmoïde	91 C	Sigmoïde Hommes 4,38 (1,75-10,97) Femmes 1,92 (1,13-3,26)			
Gapstur et coll., 1994 États-Unis <i>Iowa women's health study</i>	41 837 femmes (1986)	Conso réguliers vs non-conso Abstinence < 4 g/j > 4 g/j	312 (237 C, 75 R)	Hommes 5,42 1,00 0,64 (0,41-0,99) 0,69 (0,44-1,09) (côlon distal)	Hommes 1,39 1,00 1,07 (0,61-1,89) 1,27 (0,72-2,24)		Pas d'association pour le côlon total

Tableau 11.VIII (suite)

Référence Pays/Étude	Population (date d'inclusion)	Consommation d'alcool	Nombre de cas	Résultats			Remarques
				Côlon	Rectum	Côlon-rectum	
Goldbohm et coll., 1994 Pays-Bas <i>Netherland cohort study</i>	120 825 hommes et femmes (1986)		330 (227 C, 113 R)	Pas d'association (alcool, bière, vin)	↗ RR pour les hommes (alcool pur, bière, liqueurs)		Association non significative chez les femmes
Giovanucci et coll., 1995 États-Unis <i>US male health professionals</i>	47 931 hommes (1986)	2 vs = 0,25 verres/j Ex-conso 2 vs = 0,25 verres/j + méthionine et folates faibles	205 C	2,07 (1,22-3,10)* 1,95 (1,22-3,10) 3,30 (1,58-6,88) * p = 0,005			
Glynn et coll., 1996 Finlande ATBC ( <i>α-tocopherol and β-carotene study</i> )	27 109 hommes	Quartiles sans β-carotène	140 (87 C, 53 R)	1,0 1,5 (0,5-4,8) 1,8 (0,6-5,6) 3,6 (1,3-10,4) p = 0,01		1,0 1,3 (0,5-3,4) 2,0 (0,8-4,8) 2,7 (1,2-6,4) p = 0,01	RR non significatif lors de la supplémentation en carotène ↗ RR pour bière et alcools forts
Chyou et coll., 1996 Hawaï	7 945 hommes d'origine japonaise	0 < 4 4-24 ≥ 24 oz/mois	453 (330 C, 123 R)	1,00 0,67 (0,47-0,94) 1,08 (0,81-1,44) 1,39 (1,05-1,83)	1,00 1,14 (0,64-2,01) 1,97 (1,22-3,18) 2,30 (1,43-3,69)		
Pollack et coll., 1984 Hawaï	8 006 hommes d'origine japonaise	Bière > 15 l/mois	154 (92 C, 62 R)	Pas d'association	3,05 (p < 0,01)		
Stemmermann et coll., 1990 Hawaï	8 006 hommes d'origine japonaise (1965-1968)		312 (211 C, 101 R)		Bière p = 0,008		
Hsing et coll., 1998 États-Unis	17 633 (1966) <i>Lutheran brotherhood insurance society policy holders</i>	≤ 14 verres/mois (bière)	145 (120 C, 25 R)	1,9 (1,0-3,8)	2,0 (1,0-3,6) seulement 25 cas		

C : côlon ; R : rectum



**Figure 11.2 : Consommation d'éthanol et cancer du côlon : résultats des études de cohorte**

Chaque étude est représentée par une courbe tracée à partir des estimations fournies par les articles quant aux risques par niveau de consommation d'éthanol

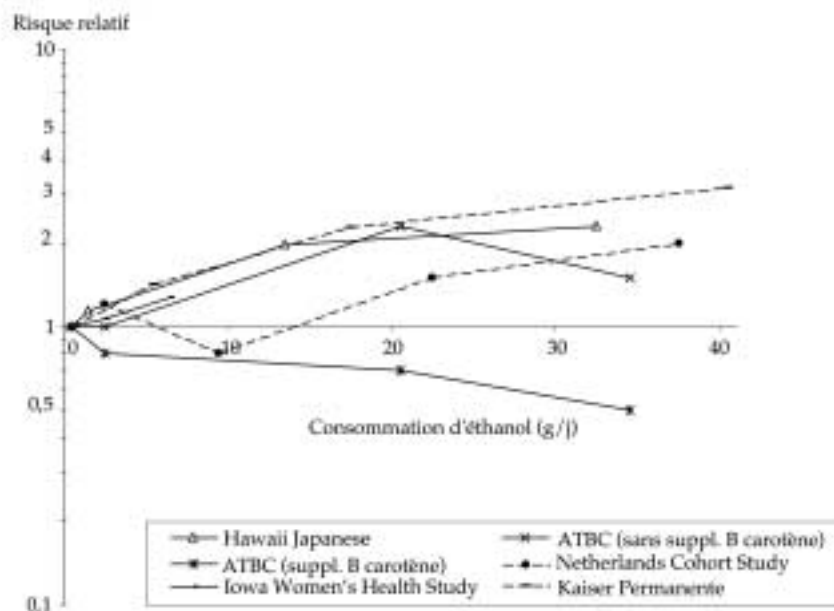
augmentation significative du risque de cancer du côlon uniquement chez les femmes. Les risques relatifs mis en évidence varient de 1,4 à 5,4 selon les classes de consommation considérées.

Parmi les études ayant porté sur le cancer du rectum, six ont mis en évidence une association avec la consommation d'alcool (Klatsky et coll., 1988 ; Hirayama, 1981 ; Gapstur et coll., 1994 ; Goldbohm et coll., 1994 ; Chyou et coll., 1996 ; Hsing et coll., 1998) : les risques relatifs mis en évidence varient de 1,3 à 3,2. Seule l'étude de Gapstur et coll. (1994) montre un risque non significatif. L'étude de Hsing et coll. (1998) a montré une augmentation du risque de cancer du rectum seulement pour les grands consommateurs de bière.

Sur les trois études n'ayant pas différencié le côlon et le rectum, deux (Garland et coll., 1985 ; Kono et coll., 1986) montrent une augmentation significative du risque de cancer avec la consommation d'alcool, alors que la troisième met en évidence une augmentation de risque uniquement chez les hommes (Wu et coll., 1987).

Actuellement, concernant le type d'alcool, les données de la littérature sont insuffisantes pour incriminer un type particulier de boissons alcooliques.

L'hétérogénéité des résultats obtenus quant à la relation entre consommation d'alcool et cancer colorectal peut provenir d'un nombre trop faible de sujets



**Figure 11.3 : Consommation d'alcool et cancer du rectum : résultats des études de cohorte**

Chaque étude est représentée par une courbe tracée à partir des estimations fournies par les articles quant aux risques par niveau de consommation d'éthanol

inclus dans certaines études, ou de la méthode de recueil des données sur l'alcool. Certaines discordances pourraient également s'expliquer par une différence de délai entre le moment de consommation d'alcool et la survenue de la pathologie. En effet, l'alcool joue un rôle dans les phases précoces de la cancérogenèse, puisque sa consommation augmente le risque de polypes colorectaux, précurseurs de tumeur (Boutron-Ruault et coll., 1996). Une interaction avec l'alimentation a été évoquée : le risque semble plus élevé lorsque l'apport en méthionine et en folate est faible. Le mécanisme évoqué ferait intervenir une hypométhylation de l'ADN, qui contribuerait à la perte de contrôle de l'expression des proto-oncogènes ; cette hypométhylation été observée chez les sujets atteints d'un cancer colorectal ou d'adénomes. La consommation d'alcool, associée à des carences en folates et en méthionine, serait responsable de cette hypométhylation (Giovannucci et coll., 1993b). De plus, la mutation du gène de la première enzyme intervenant dans le métabolisme des folates en méthionine, la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) réduirait la synthèse de méthionine (Ma et coll., 1997).

**En conclusion,** l'analyse de la littérature montre que la consommation d'alcool est associée de manière certaine à l'augmentation des cancers des voies

aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage). La consommation excessive d'alcool est également un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire, mais seulement chez les patients ayant développé une cirrhose alcoolique.

Un grand nombre d'études ont exploré le risque de cancer du sein lié à une consommation excessive d'alcool. Dans l'ensemble, leurs résultats indiquent un accroissement du risque de cancer du sein avec la consommation de boissons alcooliques. Les niveaux de risque sont toutefois modérés, avec une augmentation de l'ordre de 10 % par dose de 10 g d'éthanol consommé. L'impact de la consommation d'alcool sur le développement d'un cancer du sein pourrait être sous l'influence du statut hormonal de la femme.

La relation entre consommation d'alcool et cancer colorectal est quant à elle considérée comme probable. Dans l'ensemble, les résultats des études épidémiologiques sont hétérogènes ; une des causes de cette variabilité importante pourrait résider dans le rôle particulier que joue l'alimentation dans ce type de cancer.

## BIBLIOGRAPHIE

ADAMI HO, HSING AW, MCLAUGHLIN JK, TRICHOPOULOS D, HACKER D et coll. Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. *Int J Cancer* 1992, **51** : 898-902

ANONYME. CNERNA, CNRS. Alimentation et cancer : Évaluation des données scientifiques. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 1996

ANONYME. World cancer research fund. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997

ANONYME. Working group on diet and cancer of the committee on medical aspects of food and nutrition policy. Nutritional aspects of the development of cancer. Norwich : The Stationery Office, 1998

ANONYME. Survival of cancer patients in Europe : the Eurocare2-study. BERRINO F, CAPOCACCIA R, ESTÈVE J, GALTA G, HAKULINEN T, MICHELI A, SANT M, VERDECCHIA A, eds. IARC Scientific Publication n° 151 1999, Lyon, 572 p

ATTALI P, PROD'HOMME S, PELLETIER G, PAPOZ L, BUFFET C, ETIENNE JP. Carcinomes hépatocellulaires en France. Aspects cliniques, biologiques et virologiques chez 197 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1985, **9** : 396-402

BOUFRON-ROUULT MC, SENESSE P, FAIVRE J, COUILLAULT C, BELGHITI C. Folate and alcohol intakes : related or independent roles in the adenoma carcinoma sequence? *Nutr Cancer* 1996, **26** : 337-346

BRECHOT C, NALPAS B, COUROUCE AM, DUHAMEL G, CALLARD P et coll. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1982, **306** : 1384-1387

- BRUIX J, BARRERA JM, CALVET X, ERCILLA G, COSTA J et coll. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989, **2** : 1004-1006
- CHYOU PH, NOMURA AM, STEMMERMANN GN. A prospective study of colon and rectal cancer among Hawaii Japanese men. *Ann Epidemiol* 1996, **6** : 276-282
- CLAVEL-CHAPELON F, VAN LIERE M, MORTIER N, NIRAVONG M. Cancer du sein. In : Alimentation et cancer. Évaluation des données scientifiques. CNERNA, RIBOLI R, DECLOITRE F, COLLET-RIBBING C coordonnateurs, ed Tec et Doc. Paris 1996, 157-202
- COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC, HENNEKENS CH, ROSNER B, SPEIZER FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990, **264** : 2648-2653
- DE BAC C, STROFFOLINI T, GAETA GB, TALIANI G, GIUSTI G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma : a multicenter Italian study. *Hepatology* 1994, **20** : 1225-1230
- DEAN G, MACLENNAN R, MCLOUGHLIN H, SHELLEY E. Causes of death of blue-collar workers at a Dublin brewery, 1954--73. *Br J Cancer* 1979, **40** : 581-589
- FREUDENHEIM JL, MARSHALL JR, GRAHAM S, LAUGHLIN R, VENA JE et coll. Lifetime alcohol consumption and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 1995, **23** : 1-11
- FRIEDENREICH CM, HOWE GR, MILLER AB, JAIN MG. A cohort study of alcohol consumption and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 512-520
- GAPSTUR SM, POTTER JD, SELLERS TA, FOLSOM AR. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992, **136** : 1221-1231
- GAPSTUR SM, POTTER JD, FOLSOM AR. Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 50-57
- GAPSTUR SM, POTTER JD, DRINKARD C, FOLSOM AR. Synergistic effect between alcohol and estrogen replacement therapy on risk of breast cancer differs by estrogen/progesterone receptor status in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, **4** : 313-318
- GARFINKEL L, BOFFETTA P, STELLMAN SD. Alcohol and breast cancer : a cohort study. *Prev Med* 1988, **17** : 686-693
- GARLAND C, SHEKELLE RB, BARRETT-CONNOR E, CRIQUI MH, ROSSOF AH, PAUL O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer : a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985, **1** : 307-309
- GARLAND M, HUNTER DJ, COLDITZ GA, SPIEGELMAN DL, MANSON JE et coll. Alcohol consumption in relation to breast cancer risk in a cohort of United States women 25-42 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 1017-1021
- GINSBURG ES, MELLO NK, MENDELSON JH et coll. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA* 1996, **276** : 1747-1751
- GIOVANNUCCI E, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, MANSON JE, ROSNER BA et coll. Recall and selection bias in reporting past alcohol consumption among breast cancer cases. *Cancer Causes Control* 1993a, **4** : 441-448



GIOVANNUCCI E, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, RIMM EB, TRICHOPOULOS D et coll. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993b, **85** : 875-884

GIOVANNUCCI E, RIMM EB, ASCHERIO A, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 265-273

GLYNN SA, ALBANES D, PIETINEN P, BROWN CC, RAUTALAHTI M et coll. Alcohol consumption and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 214-223

GOESER T, MULLER H, SOLBACH C, TOEX U, KOMMERELL B, THEILMANN L. Patients with alcoholic liver cirrhosis and concomitant hepatitis C viraemia are of increased risk to develop hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1993, **104** : A707

GOLDBOHRM RA, VAN DEN BRANDT PA, VAN 'T VEER P, DORANT E, STURMANS F, HERMUS RJ. Prospective study on alcohol consumption and the risk of cancer of the colon and rectum in the Netherlands. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 95-104

HAKULINEN T, LEHTIMAKI L, LEHTONEN M, TEPPOL. Cancer morbidity among two male cohorts with increased alcohol consumption in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1974, **52** : 1711-1714

HIATT RA, BAWOL R. Alcoholic beverage consumption and breast cancer incidence. *Am J Epidemiol* 1984, **120** : 676-83

HILL C, DOYON F, SANCHO-GARNIER H. Épidémiologie des cancers. Médecine-Sciences. Flammarion Ed, Paris, 1997

HIRAYAMA T. A large-scale cohort study on the relationship between diet and selected cancers of digestive organs. In : Gastrointestinal cancer : endogenous factors (Banbury report 7), 409-429. Cold Spring Harbor Laboratory press, Cold Spring Harbor, 1981

HOLMBERG L, BARON JA, BYERS T, WOLK A, OHLANDER EM et coll. Alcohol intake and breast cancer risk : effect of exposure from 15 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, **4** : 843-847

HOWE G, ROHAN T, DECARLI A, ISCOVICH J, KALDOR J et coll. The association between alcohol and breast cancer risk : evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies. *Int J Cancer* 1991, **47** : 707-710

HSING AW, MCLAUGHLIN JK, CHOW WH, SCHUMAN LM, COCHIEN HT et coll. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among US white men. *Int J Cancer* 1998, **77** : 549-553

IKEDA K, SAITOH S, KOIDA I, ARASE Y, TSUBOTA A et coll. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993, **18** : 47-53

JENSEN OM. Cancer morbidity and causes of death among Danish brewery workers. *Int J Cancer* 1979, **23** : 454-463

KATO I, NOMURA AM, STEMMERMANN GN, CHYOU PH. Prospective study of the association of alcohol with cancer of the upper aerodigestive tract and other sites. *Cancer Causes Control* 1992, **3** : 145-151

- KLATSKY AL, FRIEDMAN GD, SIEGELAUB AB. Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser-Permanente experience. *Ann Intern Med* 1981, **95** : 139-145
- KLATSKY AL, ARMSTRONG MA, FRIEDMAN GD, HIATT RA. The relations of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 1007-1015
- KONO S, IKEDA M, TOKUDOME S, YOSHIMURA T, NISHIZUMI M, KURATSUNE M. Alcohol and cancer in male Japanese physicians. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985, **109** : 82-85
- KONO S, IKEDA M, TOKUDOME S, NISHIZUMI M, KURATSUNE M. Alcohol and mortality : a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol* 1986, **15** : 527-532
- LEANDRO G, COLLOREDO G, COZZOLONGO R, ELBA S. Hepatocellular carcinoma in cirrhotics patients : role of hepatitis B virus. *Ital J Gastroenterol* 1990, **22** : 66-69
- LEE CL, KO YC. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Pediatrics* 1997, **99** : 351-353
- LONGNECKER MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer : meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 73-82
- LONGNECKER MP, ENGER SM. Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and risk of cancer. *Clin Chim Acta* 1996, **246** : 121-141
- LONGNECKER MP, BERLIN JA, ORZA MJ, CHALMERS TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988, **260** : 652-656
- LONGNECKER MP, ORZA MJ, ADAMS ME, VIOQUE J, CHALMERS TC. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990, **1** : 59-68
- LONGNECKER MP, NEWCOMB PA, MITTENDORF R, GREENBERG ER, CLAPP RW et coll. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 923-929
- MA J, STAMPFER MJ, CHRISTENSEN B, GIOVANNUCCI E, HUNTER DJ et coll. Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997, **57** : 1098-1102
- MENDELSON JH, LUKAS SE, MELLO NK, AMASS L, ELLINGBOE J, SKUPNY A. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology* 1988, **94** : 464-467
- MÉNÉGOZ F, CHÉRIÉ-CHALLINE L. Le cancer en France : incidence et mortalité. Situation en 1995. Évolution entre 1975 et 1995. Réseau FRANCIM. La documentation française, 1998
- MIYAKAWA H, SATO C, TAZAWA J, IZUMI N, HATTORI K et coll. A prospective study on hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis : respective roles of alcohol and hepatitis C infection. *Alcohol Alcohol* 1994, **29** : 75-79
- MONSON RR, LYON JL. Proportional mortality among alcoholics. *Cancer* 1975, **36** : 1077-1079
- MUFTI SI, BECKER G, SIPER IG. Effect of chronic dietary alcohol consumption on the initiation and promotion of chemically-induced oesophageal carcinogenesis in experimental rats. *Carcinogenesis* 1989, **10** : 303-309
- NAKANUMA Y, OHTA G. Morphology of cirrhosis and occurrence of hepatocellular carcinoma in alcoholics with and without HBsAg and in non-alcoholic HBsAg-positive patients. A comparative autopsy study. *Liver* 1983, **3** : 231-237

- NALPAS B, BRÉCHOT C. The role of hepatitis viruses in the genesis of hepato cellular carcinoma in alcoholic cirrhotics. *In* : Alcohol and cancer. WATSON RR ed, CRC PRESS, New York 1992, 91-118
- NALPAS B. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *In* : Primary liver cancer : etiological and progression factors. BRÉCHOT C ed, CRC Press, New York 1994, 231-245
- NALPAS B, FEITELSON M, BRECHOT C, RUBIN E. Alcohol, hepatotropic viruses and hepatocellular carcinoma. *Alcoholism Clin Exp Res* 1995 ; **19** : 1089-1095
- NASCA PC, LIU S, BAPTISTE MS, KWON CS, JACOBSON H, METZGER BB. Alcohol consumption and breast cancer : estrogen receptor status and histology. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 980-988
- PATERLINI P, DRISS F, NALPAS B, PISI E, FRANCO D et coll. Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients : a study of a low-endemic area. *Hepatology*, 1993 : **17** : 20-29
- POYNARD T, AUBERT A, LAZIZI Y, BEDOSSA P, HAMELIN B et coll. Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. *Hepatology* 1991, **13** : 896-901
- RENARD P, HILLON P, BEDENNE L, FOUROT M, MILAN C et coll. Marqueurs du virus B et alcoolisme chronique. Prévalence et facteurs favorisants. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1991, **27** : 7-12
- RIBOLI E. Cancers des voies aéro-digestives supérieures et de l'œsophage. *In* : Alimentation et cancer. Évaluation des données scientifiques. CNERNA, RIBOLI R, DECLIOTRE F, COLLET-RIBBING C coordonnateurs, ed Tec et Doc, Paris, 1996, 98-114
- ROBINETTE CD, HRUBEC Z, FRAUMENI JF JR. Chronic alcoholism and subsequent mortality in World War II veterans. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 687-700
- ROHAN TE, JAIN M, HOWE GR, MILLER AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer : a cohort study. *Cancer Causes Control* 2000, **11** : 239-247
- ROTHMAN K, KELLER A. The effect of exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 1972, **25** : 711-716
- SCHATZKIN A, JONES DY, HOOVER RN, TAYLOR PR, BRINTON LA et coll. Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *N Engl J Med* 1987, **316** : 1169-1173
- SCHMIDT W, POPHAM RE. The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. *Cancer* 1981, **47** : 1031-1041
- SIMON MS, CARMAN W, WOLFE R, SCHOTTENFELD D. Alcohol consumption and the risk of breast cancer : a report from the Tecumseh Community Health Study. *J Clin Epidemiol* 1991, **44** : 755-761
- SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, VAN DEN BRANDT PA, FOLSOM AR et coll. Alcohol and breast cancer in women : a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998, **279** : 535-540
- STOCKS P. Cancer incidence in NorthWales and Liverpool region in relation to habits and environment. *Brit Emp Cancer Campaign 35<sup>th</sup> Annual report suppl to part 2* 1957, **1** : 127

- TUYNS AJ. Epidemiology of alcohol and cancer. *Canc Res* 1979, **39** : 2840-2843
- TUYNS AJ, PEQUIGNOT G, JENSEN OM. Le cancer de l'œsophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. *Bull Cancer* 1977, **64** : 45-60
- TUYNS AJ, RIBOLI E, DOORNBOS G, PEQUIGNOT G. Diet and esophageal cancer in Calvados (France). *Nutr Cancer* 1987, **9** : 81-92
- TUYNS AJ, ESTEVE J, RAYMOND L, BERRINO F, BENHAMOU E et coll. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol : IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988, **41** : 483-491
- VAN DEN BRANDT PA, GOLDBOHN RA, VAN 'T VEER P. Alcohol and breast cancer : results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1995, **141** : 907-915
- WILLETT WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, ROSNER BA, HENNEKENS CH, SPEIZER FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987, **316** : 1174-1180
- WILLIAMS RR, HORM JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients : interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1977, **58** : 525-547
- WU AH, PAGANINI-HILL A, ROSS RK, HENDERSON BE. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer : a prospective study. *Br J Cancer* 1987, **55** : 687-694
- ZANETTI A. Hepatitis B vaccination : an important method of preventing HBV-related hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1992, **24** : 100-102
- ZHANG Y, KREGER BE, DORGAN JF, SPLANSKY GL, CUPPLES LA, ELLISON RC. Alcohol consumption and risk of breast cancer : the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 93-101