

4

2

# Alcool et cancer : avancées dans la recherche scientifique

p53

Que l'alcool représente un facteur de risque pour l'émergence de certains cancers ressort d'un grand nombre d'études épidémiologiques. **Au niveau mondial, le rôle de l'alcool dans les décès par cancer est chiffré à 5,8 %.** Une relation de cause à effet a été établie non seulement pour les cancers de la bouche et de la gorge (oropharynx), du larynx, de l'œsophage, du foie mais également du sein et du côlon ; pour les cancers du pancréas et de l'estomac un rôle favorisant est probable. Pour certains de ces





DR FERNAND RIES  
Oncologue

## Que l'alcool représente un facteur de risque pour l'émergence de certains cancers ressort d'un grand nombre d'études épidémiologiques.

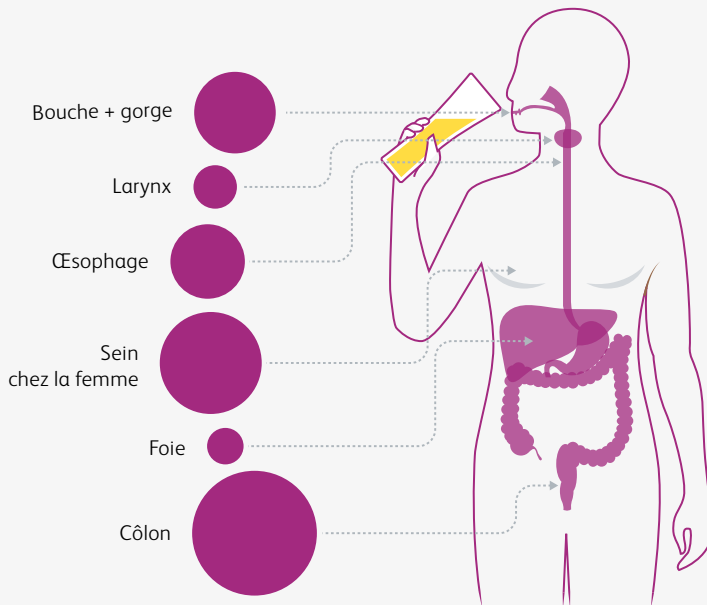
cancers (sein et côlon par exemple), le rôle relatif de l'alcool n'est pas majeur, mais sur base de la grande fréquence de ces tumeurs une majoration du risque de 10-20 % peut avoir des répercussions importantes (figure 1).

Des études de cancérogenèse sur des cellules n'ont pas pu mettre en évidence un effet mutagène direct

de l'alcool. Néanmoins au niveau de l'organisme, l'alcool est métabolisé en acétaldéhyde puis acétone puis en énergie. **L'acétaldéhyde en culture cellulaire est un puissant agent mutagène, induisant des cassures, mutations, délétions et translocations sur l'ADN (le substrat du code génétique) des cellules exposées.** Ces anomalies, transmises par des cellules souches pluripotentes à la descendance

cellulaire sont, en l'absence de réparation des dégâts à la base de l'émergence d'un cancer. Le processus de métabolisme de l'alcool est variable et saturable, fonctionne en moyenne un peu moins bien chez la femme que chez l'homme et peut être franchement déficient dans environ un tiers de la population du sud-est asiatique (déficit partiel en acétaldéhyde déshydrogénase 2). Ceci concerne 540 millions de personnes au niveau mondial et expliquerait une fréquence accrue du cancer de l'œsophage en relation avec l'alcool dans les populations concernées. L'accumulation de l'acétaldéhyde est responsable du « flush », rougeur, induite par la consommation d'alcool, témoin d'un métabolisme ralenti et d'un potentiel de toxicité accru.

**Figure 1 : alcool comme cause de cancer**  
(données britanniques)



Boire moins d'alcool pourrait éviter 12 800 cas de cancer par an au Royaume-Uni.

Des chercheurs de l'Université de Cambridge en Grande-Bretagne viennent de publier dans le journal *Nature*<sup>1</sup> un article d'une importance capitale dans l'élucidation de l'effet mutagène de l'alcool sur les cellules souches du sang de la souris. Dans cette expérimentation, des souris ont été exposées à des doses d'alcool comparables à une consommation modérée à importante chez l'homme. Le rôle du métabolisme de l'alcool a été documenté en détail, ainsi que les multiples mécanismes de réparation des dégâts chromosomiques, mécanismes omniprésents dans tout le règne animal, donc également chez l'homme. Ainsi les chercheurs autour de Ketan Patel ont démontré que l'acétaldéhyde est inducteur de dégâts génétiques au niveau de l'ADN des cellules souches. L'inactivation chez la souris du gène *Aldh2* (acétaldéhyde déshydrogénase 2) aboutit à une multiplication de quatre fois des dégâts sur les chromosomes après exposition unique d'alcool. La bonne nouvelle : en situation normale, les dégâts sur le matériel génétique seront réparés. De multiples processus de réparation de l'ADN sont sollicités pour rétablir l'intégrité des chromosomes.

Dans la suite de l'expérimentation, l'élimination artificielle d'un de ces mécanismes de réparation de l'ADN (gène *Fancd2*), a permis aux chercheurs de mettre en évidence une nouvelle multiplication des dégâts chromosomiques par défaut de réparation, surtout sur les cellules déjà exposées à l'acétaldéhyde.

L'ingénieux processus de protection de l'ADN cellulaire est finalement optimisé par une barrière de défense supplémentaire, illustrée par l'exemple du

gène de p53, protéine intervenant dans la destruction de cellules jugées irréparables. Cette protéine pousse la cellule endommagée au suicide, réduisant encore l'impact de l'agent cancérigène. La dysfonction, artificiellement induite de p53, également illustrée sur ce modèle de la souris, permet aux cellules endommagées de survivre, condition obligatoire vers le processus de la cancérogenèse (figure 2).

L'article ne parle pas (car ce n'est pas son propos), d'une ligne de la défense supplémentaire, constituée par le système immunitaire, système qui permet d'éliminer des cellules cancéreuses émergentes, échappées aux lignes de défense qui précèdent.

En résumé, cet article fournit une illustration du pouvoir mutagène de l'acétaldéhyde, métabolite de l'alcool, permettant d'expliquer certaines des données épidémiologiques liant l'usage de l'alcool à certains cancers.

Le mérite principal de l'article est l'illustration parfaite des multiples pas qui interfèrent avec la cancérogenèse, avec la détoxification enzymatique de l'agent cancérigène, la réparation des dégâts chromosomiques jusqu'à la destruction de la cellule jugée irréparable.

En effet, par rapport aux innombrables cancérigènes qui agressent nos cellules (cancérigènes du tabac, acétaldéhyde de l'alcool, certains virus, radiations ionisantes, rayons UV, cancérigènes chimiques, etc...), il pourrait paraître étonnant que les cancers ne soient pas encore beaucoup plus fréquents. Nous



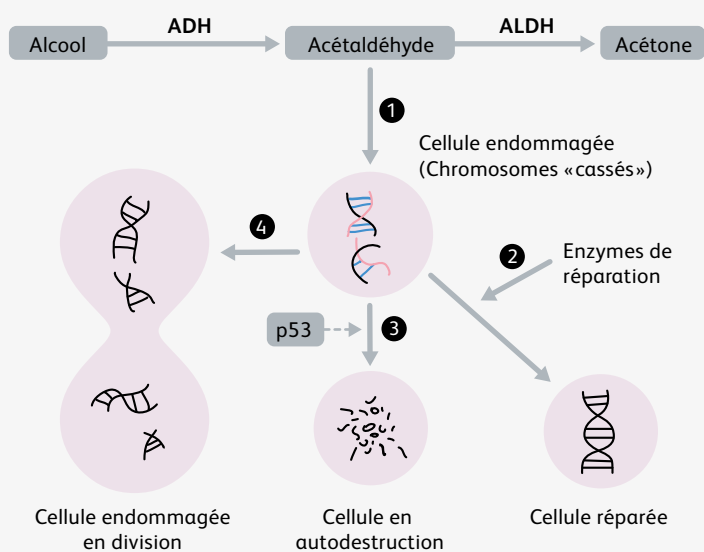
<sup>1</sup> *Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells, J.J. Garaycoechea et al., Nature, Vol 553 p 171-177, Jan. 2018.*

**Par rapport aux innombrables cancérigènes qui agressent nos cellules, il pourrait paraître étonnant que les cancers ne soient pas encore beaucoup plus fréquents.**

jouissons heureusement de multiples barrières de protection, barrières qui sont parfois affaiblies chez certains, submergées chez d'autres mais souvent tellement efficaces que certains d'entre nous survivent à une agression constante d'agents cancérigènes sur une durée de parfois plus de 50 ans.

Reste le rôle du hasard, illustré par les mutations qui tombent sans influence extérieure apparente et cause d'un cancer contre lequel nous ne pouvons rien faire. La bonne connaissance des facteurs de risque à potentiel de prévention nous permet au moins de repousser ce risque de fatalité au strict minimum. ●

**Figure 2**



**Abréviations :**

ADH : alcool déshydrogénase.

ALDH : acétaldéhyde déshydrogénase.

**Explications :**

1. L'acétaldéhyde induit des dégâts au niveau des chromosomes.
2. Les dégâts peuvent être réparés par différentes enzymes de réparation.
3. Des cellules très endommagées sont poussées à l'autodestruction par p53.
4. Les cellules ayant échappé à la réparation et à l'autodestruction sont capables de se reproduire et de causer un cancer.