

CONSOMMATION D'ALCOOL ET CANCERS ORL

GOFFINET M (1), RANSY P (2), BOUCHAIN O (2), LEFEBVRE P (3), MOREAU P (4)

RÉSUMÉ : En cancérologie ORL, l'alcool est souvent considéré comme un simple co-facteur, potentialisant l'effet carcinogène du tabac. Son effet propre est moins clair. Il est pourtant reconnu par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme un facteur de risque de cancer ORL depuis de nombreuses années. Il semble que le risque soit fonction de l'importance de la consommation, avec la contribution de certaines prédispositions génétiques. Ce risque peut également diminuer en cas d'arrêt de la consommation, moyennant un arrêt prolongé. Par ailleurs, la consommation d'alcool pourrait avoir une influence néfaste sur le pronostic des patients atteints de ces cancers. Une action préventive est donc primordiale, entre autres interventions, via l'information du patient par le corps médical.

MOTS-CLÉS : *Alcool - Risque - Cancer tête et cou*

ALCOHOL CONSUMPTION AND HEAD AND NECK CANCER

SUMMARY : Alcohol is often considered as a simple co-factor, potentiating the carcinogenic effect of tobacco, in head and neck cancer. However, its own effect is less clear. It has been recognized by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as a risk factor for head and neck cancer for many years. It seems that the risk is a function of the importance of consumption, with certain genetic predispositions. This risk can also decrease if consumption stops, with a prolonged interruption. In addition, alcohol consumption may have a negative influence on the prognosis of patients with this type of cancer. A preventive action is therefore essential, among other things via information to the patient provided by health providers.

KEYWORDS : *Alcohol - Risk - Head and neck cancer*

INTRODUCTION

Les cancers ORL, ou cancers de la tête et du cou, constituent le 6^{ème} type de cancer dans le monde (1). En Belgique, ils représentent le 4^{ème} type de cancer chez l'homme et le 11^{ème} chez la femme (2). Il s'agit, dans la grande majorité des cas (90 %), de carcinomes épidermoïdes. Ceux-ci sont principalement favorisés par le tabagisme qui constitue le principal facteur de risque. Outre certaines infections virales pour des localisations spécifiques (virus d'Epstein-Barr pour le cancer du nasopharynx et papillomavirus humain pour le cancer de l'oropharynx), l'alcool constitue également un facteur important de la genèse de ces cancers. Cependant, son effet est moins clair que celui du tabac. Cet article va discuter du rôle joué par l'alcool en cancérologie ORL.

CONSOMMATION D'ALCOOL ET RISQUE DE CANCER DES VADS

Il est vrai que l'association tabac-alcool est particulièrement toxique, avec un effet multiplicateur des toxicités. C'est pourquoi l'alcool est souvent considéré comme un simple agent

co-carcinogène, «potentialisateur» de l'effet du tabac. Il ne faut pas pour autant sous-estimer l'effet propre de l'alcool. Ce dernier est, d'ailleurs, reconnu depuis 1988 par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) comme facteur de risque des cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx (3). Ceci a ensuite été confirmé par de nombreuses études épidémiologiques (4-11). Cet effet semble particulièrement marqué pour les localisations oropharyngées et hypopharyngées (4). Les formes différenciées de carcinome nasopharyngé semblent également favorisées par l'alcool (12), ce qui n'est pas le cas pour les formes indifférenciées (13). Cette constatation confirme la différence étiopathogénique entre ces deux formes, la seconde, surtout retrouvée en Asie et en Afrique du nord, étant liée au virus EBV et à certains modes de conservation alimentaire.

La quantité d'alcool consommée a une incidence sur le risque de développer un cancer ORL. Tramacere et coll. ont rapporté, dans une méta-analyse, que le risque relatif de développer un cancer de la cavité buccale ou du pharynx (oro- ou hypopharynx) était de 1,21 (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 %, 1,10-1,33) pour les patients buvant ≤ 1 verre/jour, et 5,24 (IC 95 % 4,36-6,30) pour ceux consommant ≥ 4 verres/jour. Le risque relatif était de 1,29 (1,25-1,32) pour une consommation de 10 g d'éthanol/jour, 1,85 (1,74-1,96) pour 25 g/jour, 3,24 (2,89-3,64) pour 50 g/jour, 8,61 (6,91-10,73) pour 100 g/jour, et 13,02 (9,87-17,18) pour 125 g/jour (5). Selon une autre méta-analyse, Bagnardi et coll. ont mis en évidence un risque relatif de cancer du larynx de 2,65 (2,19-3,19) chez les patients considérés comme de «gros buveurs» (9). Ce

(1) Chef de clinique adjoint, Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, CHU Liège, Belgique.

(2) Chef de clinique, Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, CHU Liège, Belgique.

(3) Chef de Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, CHU Liège, Belgique.

(4) Chef de Service adjoint, Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, CHU Liège, Belgique.

risque était de 4,64 (2,46-6,87) et de 6,62 (4,72-9,29) respectivement pour la cavité buccale et le pharynx (oro- et hypopharynx), selon le même groupe d'auteurs (4). Selon eux, cette localisation préférentielle pharyngée pourrait être liée au temps de contact prolongé à ce niveau.

Le type d'alcool consommé et sa teneur en éthanol semblent avoir peu d'impact (14). Par contre, il semble que le régime de consommation dans le temps ait de l'importance. En effet, à consommation globale identique, une consommation journalière sur un plus court laps de temps est plus délétère (15).

MÉCANISME CARCINOGENÈ DE L'ALCOOL

Bien que les mécanismes carcinogènes de l'alcool ne soient pas encore complètement compris, ils semblent multiples. L'éthanol et l'acétaldéhyde, produit intermédiaire toxique du métabolisme de l'éthanol, sont reconnus, depuis 2012, comme des produits carcinogènes pour l'Homme (14). Ceux-ci entraînent des dommages à l'ADN ainsi qu'aux systèmes de réparation de ce dernier, favorisant la dégénérescence cellulaire vers le développement tumoral. Ces substances agissent également comme inducteur enzymatique ayant un effet pro-carcinogène. Au niveau des voies aérodigestives en particulier, il semble que les bactéries orales métabolisent l'éthanol en acétaldéhyde, entraînant une concentration 10 à 100 fois plus élevée au contact de la muqueuse par rapport au taux sanguin, entraînant un effet local direct (16, 17). Par ailleurs, l'éthanol agit comme un solvant, favorisant la pénétration cellulaire de toute une série d'agents carcinogènes ingérés, en particulier ceux contenus dans le tabac, expliquant cet effet synergique responsable de l'effet multiplicatif particulièrement toxique de l'association tabac-alcool (18-20).

INFLUENCE GÉNÉTIQUE

Indéniablement, il existe une différence de susceptibilité interindividuelle aux agents carcinogènes, expliquant qu'à exposition identique, certains sujets vont développer un ou plusieurs cancers alors que d'autres n'en développeront jamais. Pour ce qui est des cancers ORL, le polymorphisme de certains gènes impliqués dans le métabolisme de l'éthanol et de l'acétaldéhyde ont été identifiés comme influençant la survenue de cancers. Pour rappel, l'éthanol est oxydé en acétaldéhyde par l'alcool déshy-

drogénase (ADH). Cet acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH).

L'allèle ADH1B*2, très répandu en Asie mais peu dans la population caucasienne, a une activité 40 fois supérieure à celle du variant ADH1B*1 (21). Ceci entraîne donc une transformation de l'éthanol en acétaldéhyde plus rapide et plus massive. Ceci aurait un effet protecteur sur la survenue de cancer ORL par 3 mécanismes selon Chang et coll. (22) : 1) une diminution de la production locale d'acétaldéhyde par la flore bactérienne buccale à partir de l'éthanol systémique; 2) une diminution de la quantité d'éthanol agissant comme un solvant pour d'autres carcinogènes; 3) une diminution de la consommation d'alcool consommé par l'individu de par l'inconfort lié au pic d'acétaldéhyde systémique. A l'inverse, il est démontré que le génotype ADH1B*1/*1, homozygote pour un allèle moins actif, est associé à un risque plus élevé de cancer, tant au niveau ORL qu'au niveau oesophagien (14). Concernant l'ALDH, l'allèle ALDH*2, plus répandu dans la population asiatique, code pour une sous-unité inactive de l'ALDH2, de telle sorte que les homozygotes ALDH2*2/*2 sont incapables de métaboliser l'acétaldéhyde. Ceci a pour effet de causer de sévères réactions pour une absorption d'alcool faible, ce qui est, en général, associé à une consommation d'alcool plus limitée dans cette population. Par contre, les sujets hétérozygotes ALDH2*1/*2 supportent mieux la consommation d'alcool, mais gardent des taux d'acétaldéhyde 6 fois plus élevés par rapport au sujet homozygotes ALDH*1/*1. Ce génotype hétérozygote pour l'ALDH2 est d'ailleurs rapporté comme fortement contributeur du risque de cancers ORL et oesophagiens (14). Selon Boccia et coll., le risque de cancer ORL est augmenté de 80 % dans cette population hétérozygote (23).

EFFET DE L'ALCOOL SUR LE PRONOSTIC DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER ORL

Pour les cancers ORL, on considère classiquement que, toutes localisations et tous stades confondus, seule la moitié des décès à 5 ans est imputable à la pathologie cancéreuse, alors que l'autre moitié est liée à des pathologies intercurrentes. Ceci est également rapporté par Rose et coll., qui ont montré une mortalité globale à 5 ans de 51,5 %, dont seuls 23,8 % sont réellement décédés de leur cancer. Pour le reste, les patients décèdent, le plus souvent, de pathologies cardio-vasculaires ou pulmonaires, ou

d'un second cancer primitif (24). Malgré le fait que l'effet de l'alcool sur la survie des patients atteints de cancer ORL reste controversé d'un point de vue des résultats statistiques (25), il est indéniable qu'il contribue au pronostic final, via les comorbidités qu'il induit. En effet, comme on vient de l'évoquer, celles-ci influencent, de façon majeure, la survie de ces patients (26, 27).

Outre les pathologies intercurrentes et les seconds cancers primitifs, le stade de la maladie au moment du diagnostic influence également la survie. Or, il a été rapporté une proportion plus importante de tumeurs diagnostiquées à un stade avancé chez des patients buveurs (> 4 unités par jour) par rapport à des non-buveurs (28).

EFFET DE L'ARRÊT DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL SUR LE RISQUE DE CANCER ORL

Tout comme l'arrêt du tabagisme, l'arrêt d'une consommation d'alcool inappropriée permet une réduction du risque de développer un cancer ORL. Cependant, alors qu'un arrêt du tabagisme durant 10 ans permet d'atteindre un risque équivalent à celui rencontré chez les non-fumeurs (29), le délai pour l'alcool semble plus long. En effet, un arrêt d'au moins 20 ans paraît nécessaire. Ceci semble, cependant, variable en fonction du site anatomique et du statut tabagique (25). Encore faut-il que les patients soient conscients des facteurs de risque de ces cancers, ce qui ne semble pas toujours être le cas. En effet, selon une étude prospective menée sur des patients atteints de cancer de la cavité buccale, moins de 15 % d'entre eux étaient au courant des facteurs de risque sous-jacents (30). Ceci est peut-être encore plus vrai pour l'alcool que pour le tabac, dont la consommation est souvent banalisée, avec un manque de connaissance des normes recommandées. Une étude anglaise, menée en 2000, a, d'ailleurs montré que, même si 81 % de la population adulte (> 16 ans) savent qu'il existe des recommandations concernant la consommation journalière d'alcool, seuls 45 % connaissent ces recommandations (30). Il y a donc, dans la population, un manque d'éducation à cette problématique, carence que le corps médical pourrait contribuer à palier. Une étude réalisée auprès de praticiens généraux, il y a plus de 20 ans, a d'ailleurs montré que le simple fait d'apporter des informations et de prodiguer des conseils aux patients à risque est efficace en termes de réduction de la consommation (31).

CANCERS BRONCHIQUES ET DE L'ŒSOPHAGE ASSOCIÉS AUX CANCERS ORL

Les seconds cancers primitifs constituent également une problématique importante en cancérologie ORL de par leur fréquence et la mortalité auxquelles ils sont associés. En effet, le risque de second cancer primitif est évalué à 3-7 % par an, avec un risque cumulé de 37 % sur 20 ans selon une étude multicentrique menée sur les données de 13 registres du cancer (32). Ces seconds cancers primitifs touchent préférentiellement la sphère ORL, suivie des cancers bronchiques et ensuite, des cancers œsophagiens (33). En cas de second cancer primitif, la survie chute à 20 % (30, 31, 34, 35). Cette survie est encore plus sévère quand il s'agit de seconds cancers externes à la sphère ORL (bronchique ou œsophage), chutant à 8 % à 5 ans (30, 34). Or, la littérature rapporte des taux de cancers multiples des voies aérodigestives, en ce compris l'œsophage, plus fréquents en cas de consommation d'alcool (14, 32, 36). Ceci est surtout vrai pour des consommations importantes d'alcool, mais un risque significatif est déjà rapporté pour des consommations plus modérées, en particulier chez les femmes (14).

Par ailleurs, la co-existence non exceptionnelle d'un second cancer synchrone au niveau ORL ou extra-ORL (bronchique ou œsophagien) impose un dépistage systématique de ces lésions. Pour ce faire, une endoscopie complète des voies aérodigestives supérieures (pharyngo-laryngoscopie et œsophagoscopie) est réalisée systématiquement. Le dépistage des lésions bronchiques est le plus souvent obtenu par le Pet-scanner, ou, à défaut, par un scanner thoracique de principe.

PROBLÉMATIQUE DE LA DÉPENDANCE ALCOOLIQUE EN PÉRIODE POST-OPÉATOIRE EN CANCÉROLOGIE ORL

Près de la moitié des patients souffrant d'un cancer ORL bénéficient d'une prise en charge chirurgicale. Or, il est admis que les patients buvant de façon excessive présentent une morbidité post-opératoire accrue (38), en particulier ceux souffrant d'un syndrome de manque durant la période post-opératoire. Ces derniers présentent, sur base d'une étude menée sur des patients bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale d'un cancer ORL, des taux de com-

plication dans 50 % des cas, soit le double du taux pour la globalité des patients (25 %) (39). Certaines études rapportent même des taux de mortalité post-opératoire allant de 7 à 35 % chez ces patients présentant un syndrome de manque (37-40). Il est donc primordial de reconnaître les patients à risque en pré-opératoire afin de mettre en place des mesures préventives et d'assurer une prise en charge post-opératoire adaptée (38).

CONCLUSION

Bien qu'il produise un effet synergique puissant avec le tabac, l'alcool constitue un facteur de risque de cancer tête et cou à part entière. Le risque relatif de développer un tel cancer dépend de la quantité d'alcool consommée, avec un risque plus marqué pour les localisations pharyngées. Certains facteurs génétiques favorisant sont également reconnus.

Bien que cela ne soit pas formellement établi, l'excès d'alcool a très certainement un effet péjoratif sur la survie de ces patients. En outre, il favorise également une morbi-mortalité post-opératoire accrue en cas de prise en charge chirurgicale.

La prévention, tant primaire que secondaire, via l'information du patient, est primordiale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, et al.— Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, **127**, 2893-2917.
2. Belgian Cancer Registry.— Cancer Burden in Belgium 2004-2013. Brussels, Belgian Cancer registry, 2015.
3. IARC Working Group. (1988). Alcohol drinking. IARC Monogr. Eval. Carcinog. risks to humans. 1988, **44**, 1-378.
4. Turati F, Garavello W, Tramacere I et al.— A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: Results by subsites. *Oral Oncol*, 2010, **46**, 720-726.
5. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V et al.— A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: Overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol*, 2010, **46**, 497-503.
6. Goldstein BY, Chang SC, Hashibe M, et al.— Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev*, 2010, **19**, 431-465.
7. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, et al.— A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*, 2001, **85**, 1700-1705.
8. Islami F, Tramacere I, Rota M, et al.— Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation – a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 2010, **46**, 802-810.
9. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al.— Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*, 2015, **112**, 580-593.
10. Turati F, Garavello W, Tramacere I, et al.— A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol*, 2013, **48**, 107-118.
11. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al.— Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*, 2013, **24**, 301-308.
12. Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD, et al.— Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996, **5**, 587-593.
13. Yu SZ, Huang XE, Koide T, et al.— Hepatitis B and C viruses infection, lifestyle and genetic polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in Haimen, China. *Jpn J Cancer Res*, 2002, **93**, 1287-1292.
14. IARC Working group.— Consumption of alcoholic beverages. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012.
15. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, et al.— Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*, 2009, **170**, 937-947.
16. Homann N, Tillonen J, Meurman JH, et al.— Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*, 2000, **21**, 663-668.
17. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, et al.— High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis*, 1997, **18**, 1739-1743.
18. Wight AJ, Ogden GR.— Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer - a review. *Oral Oncol*, 1998, **34**, 441-447.
19. Seitz HK, Stickel F.— Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2007, **7**, 599-612.
20. Boffetta P, Hashibe M.— Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*, 2006, **7**, 149-156.
21. Bosron WF, Li TK.— Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology*, 1986, **6**, 502-510.
22. Chang JS, Straif K, Guha N.— The role of alcohol dehydrogenase genes in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis of ADH1B and ADH1C. *Mutagenesis*, 2012, **27**, 275-286.
23. Boccia S, Hashibe M, Galli P, et al.— Aldehyde dehydrogenase 2 and head and neck cancer: a meta-analysis implementing a mendelian randomization approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, **18**, 248-254.

24. Rose BS, Jeong JH, Nath SK, et al.— Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 3503-3509.
25. Kawakita Ad, Matsuo K.— Alcohol and head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, **36**, 425-434.
26. Deleyiannis FW, Thomas DB, Vaughan TL, et al.— Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1996, **88**, 542-549.
27. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR.— Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, **126**, 1079-1085.
28. Brouha XD, Tromp DM, de Leeuw JR, et al.— Rising incidence of invasive (T4) head-neck carcinoma at the Utrecht University Medical Center, 1980-1998. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2002, **146**, 1131-1135.
29. IARC Working Group. Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012.
30. Fabian MC, Irish JC, Brown DH, et al.— Tobacco, alcohol, and oral cancer: the patient's perspective. *J Otolaryngol*, 1996, **25**, 88-93.
31. Austoker J.— Cancer prevention in primary care : reducing alcohol intake. *BMJ*, 1994, **308**, 1549-1552.
32. Chuang SC, Scelo G, Tonita J, et al.— Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer*, 2008, **123**, 2390-2396.
33. Herranz González-Botas J, Varela Vázquez P, Vázquez Barro C.— Second primary tumours in head and neck squamous carcinoma. *Acta Otorrinolaringol*, 2016, **67**, 123-129.
34. Jones AS, Morar P, Phillips DE, et al.— Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 1995, **75**, 1343-1353.
35. León X, Quer M, Diez S, et al.— Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck*, 1999, **21**, 204-210.
36. Chung CS, Liao LJ, Lo WC, et al.— Risk factors for second primary neoplasia of esophagus in newly diagnosed head and neck cancer patients: a case-control study. *BMC Gastroenterol*, 2013, **13**, 154.
37. Tønnesen H, Kehlet H.— Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg*, 1999, **86**, 869-874.
38. Farrugia J, Deflandre E, Marchant N.— L'anesthésiste face à un patient éthylique : gestion et précautions. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 336-341.
39. Neyman KM, Gourin CG, Terris DJ.— Alcohol withdrawal prophylaxis in patients undergoing surgical treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 2005, **115**, 786-790.
40. Newman JP, Terris DJ, Moore M.— Trends in the management of alcohol withdrawal syndrome. *Laryngoscope*, 1995, **105**, 1-7.
41. Alvi A, Gonzalez RM.— Management of delirium tremens on the head and neck service. *Am J Otolaryngol*, 1995, **16**, 224-231.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Maxime Goffinet, Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, CHU Liège, Belgique.
Email : m.goffinet@chuliege.be