



ALCOOL ET SANTÉ

L'ALCOOL ET LA GÉNÉTIQUE



TABLE DES MATIÈRES

Présentation	1
Introduction	2
Le trouble lié à l'usage de l'alcool	3
Les méfaits de l'alcool sur la santé	5
Conclusion	7

PRÉSENTATION

« Mon père était alcoolique ; est-ce que je risque de l'être moi aussi ? »

« Ils boivent beaucoup trop, c'est de famille. »

« Chez nous, on porte bien l'alcool. C'est héréditaire. »

Que de fois a-t-on entendu des consommateurs et des consommatrices miser sur leur hérédité pour excuser leur comportement, ou encore pour expliquer les réactions à l'alcool des uns et des autres.

Façon de se justifier dans le cas des consommateurs excessifs ? Manière de s'interroger sur les causes de ses problèmes ? Craintes fondées ou pas de se voir entraîné sur une pente que l'on redoute ? Toujours est-il que l'on cherche souvent à attribuer à la génétique les habitudes que l'on a développées en matière de consommation.

« Tel père, tel fils. Telle mère, telle fille. » Si cela est très souvent vrai, et si la relation des parents avec l'alcool demeure un des principaux déterminants du lien de leurs enfants avec l'alcool, ce constat est-il le résultat de l'acquis ou celui de l'inné ?

Un grand nombre de Québécois se posent la question.

Dans cette publication sur l'alcool et la génétique, Educ'alcool fournit une bonne partie de la réponse et illustre que, peu importe son bagage héréditaire, la modération a bien meilleur goût.

INTRODUCTION

L'alcool n'affecte pas tout le monde de la même manière. La grande diversité biologique entre les individus est notamment attribuable au code génétique, lequel dicte le fonctionnement de chacun des organes du corps humain. Plusieurs sites corporels peuvent être exposés à son effet, de l'absorption de l'alcool dans le système sanguin, à son action sur le cerveau, à sa métabolisation par le foie.

La façon dont l'alcool interagit avec ces différents organes dépend de plusieurs éléments, comme des enzymes, des hormones ou des neurotransmetteurs, dont les fonctions sont dictées par le code génétique. Les méfaits associés à la consommation d'alcool ne sont donc pas les mêmes pour tous.

Outre la fréquence de consommation et la quantité d'alcool habituellement consommée, le code génétique de chacun en est aussi pour quelque chose. On le sait maintenant grâce entre autres aux avancées technologiques qui ont permis de mener de vastes études reliant la variabilité génétique à des comportements et à des maladies causés par la consommation d'alcool.

Mieux comprendre cette susceptibilité génétique permet de révéler quelles sont les voies biologiques impliquées dans les troubles liés à l'alcool. Cette meilleure compréhension, tant de la part des soignants que des individus souffrant de problèmes de consommation d'alcool, peut contribuer à réduire la stigmatisation et à guider certaines interventions vers des approches plus efficaces.



GABA

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est un neurotransmetteur qui inhibe l'activité des régions du cerveau sur lesquelles il agit. Comme l'entrée dans le cerveau de molécules d'alcool et de ses métabolites a pour effet d'induire l'activité du GABA, l'effet inhibiteur des régions sous le contrôle du GABA est donc intensifié.

Il a été en revanche démontré que certaines variations génétiques au gène *GABRA2* (qui encode le GABA) peuvent avoir un impact sur la sensibilité de certaines régions du cerveau, lesquelles permettent notamment de réguler le niveau d'anxiété chez un individu.

Ainsi, après avoir consommé, certaines personnes auraient une susceptibilité génétique aux effets relaxants et anxiolytiques de l'alcool. Cet effet particulièrement apaisant pourrait donc enjoindre des personnes à risque d'en abuser, dans le but d'autoréguler leurs sentiments anxieux.



Rôle des gènes : la métabolisation de l'acétaldéhyde

Les gènes peuvent parfois jouer un rôle protecteur contre le risque de développer un TLUA. Parmi ceux-ci, les principaux gènes sont ceux liés à la capacité de production de l'alcool déshydrogénase (les gènes *ADH1B* et *ADH1C*) et de l'aldéhyde déshydrogénase 2 (le gène *ALDH2*) qui sont des enzymes cruciales dans la métabolisation de l'alcool.

Le cours normal de métabolisation de l'alcool se déroule ainsi : l'alcool est transformé en acétaldéhyde, qui est lui-même transformé en acétate. Chez les individus ayant certaines variations aux gènes encodant les enzymes du métabolisme de l'alcool, l'acétaldéhyde peut se retrouver en quantités excessives, soit par une métabolisation trop rapide de l'alcool en acétaldéhyde, soit par une métabolisation trop lente de l'acétaldéhyde en acétate.

Selon plusieurs études, les mutations génétiques aux gènes de la métabolisation de l'acétaldéhyde sont présentes chez seulement 8 % des personnes d'ascendance européenne. Cette proportion peut varier selon les origines ancestrales des individus ; ces mutations se retrouvent chez presque 50 % des personnes issues des régions de l'Asie de l'Est, comme le Japon, la Chine, et la Corée⁷.

L'acétaldéhyde est cependant une substance toxique qui provoque des réactions physiologiques plus ou moins désagréables, comme la nausée, le mal de tête, l'accélération du rythme cardiaque ou encore le rougissement du visage. À cause de ces inconforts engendrés par l'excès d'acétaldéhyde, les personnes ayant ces variations génétiques ont tendance à ne pas apprécier l'alcool et ainsi, à en consommer moins, ce qui diminue leur risque de développer un TLUA.

⁷ Guo & Ren, 2010.

LES MÉFAITS DE L'ALCOOL SUR LA SANTÉ

La consommation excessive d'alcool peut entraîner des conséquences médicales sérieuses. En effet, de nombreuses personnes souffrant de TLUA développent des problèmes de santé impliquant le foie, des cancers ou des maladies cardiovasculaires. Les facteurs qui contribuent à la susceptibilité des effets de l'alcool sur la santé sont variés. Des études indiquent que la génétique serait responsable d'environ 30 % du risque et impliquerait des gènes différents de ceux responsables des TLUA⁸.

Les cancers

La consommation d'alcool est un facteur de risque pour l'émergence de divers cancers, les plus fréquents étant les cancers des voies aérodigestives supérieures, du foie, de l'estomac, du sein et le cancer colorectal. Le risque de développer un cancer varie non seulement en fonction de la quantité d'alcool consommée, mais aussi en fonction de certaines susceptibilités génétiques que peuvent avoir ceux qui en consomment.

Par exemple, les individus ayant une susceptibilité génétique à des taux élevés d'acétaldéhyde sont plus à risque de développer un cancer de l'estomac⁹. Les conséquences néfastes de cette susceptibilité génétique sont observables autant chez les individus faisant un usage d'alcool modéré qu'excessif, bien que le risque soit beaucoup plus prononcé chez ces derniers. Cela suggère notamment que le risque de développer un cancer de l'estomac soit directement lié au niveau d'exposition à l'acétaldéhyde.

Une susceptibilité génétique à l'accumulation d'acétaldéhyde due à des variations au gène *ALDH2* est associée à une augmentation du risque de cancer du sein¹⁰. Toutefois, cette augmentation semble être indépendante de la consommation d'alcool, c'est-à-dire que le lien entre l'alcool et l'apparition du cancer du sein est probablement dû à d'autres mécanismes que l'augmentation de l'acétaldéhyde, par exemple à l'augmentation d'hormones dans le sang ou encore à des changements dus à l'alcool au niveau de la métabolisation de l'acide folique¹¹.

Par ailleurs, l'*ALDH2* sert aussi à éliminer d'autres molécules toxiques présentes dans le corps. À titre d'exemple, une prédisposition génétique engendrant une quantité insuffisante de l'enzyme codée par l'*ALDH2* pourrait aussi induire une accumulation d'autres éléments toxiques augmentant le risque de cancer¹².

En ce qui concerne le cancer colorectal, il n'existe toujours pas de consensus au sujet du rôle de la génétique sur le risque d'apparition de ce type de cancer.

Le foie

Le foie est le principal organe responsable du processus de métabolisation de l'alcool. Pourtant, tous les consommateurs excessifs d'alcool n'ont pas le même risque de développer une maladie grave comme une cirrhose du foie. Contrairement au risque que posent les variations génétiques du gène *ALDH2* – responsables d'un excès d'acétaldéhyde – sur l'émergence de plusieurs cancers, il semblerait qu'en matière de maladies du foie, comme la cirrhose, ces mêmes variations jouent plutôt un rôle protecteur¹³.

En revanche, une analyse de plusieurs études d'associations pangénomiques¹⁴ révèle que d'autres gènes peuvent jouer un rôle aggravant sur le risque de développer une cirrhose. Bien que les mécanismes d'action de ces différents gènes sur un tel risque ne soient pas encore bien établis, on sait qu'ils agissent sur des éléments autres que l'acétaldéhyde.

Sans dresser de liste exhaustive, on retrouve entre autres parmi ces éléments le gène *FAF2*, qui agit sur la métabolisation de gras saturés, ou encore le gène *PNPLA3*, qui peut induire un niveau élevé de triglycérides en circulation dans le corps.

En combinant les variations génétiques à plusieurs de ces gènes, on remarque que les individus ayant un nombre élevé de ces variations génétiques ont de 3 à 6 fois plus de risques de développer une cirrhose que les individus en ayant peu¹⁵.

À consommation excessive d'alcool égale, les personnes ayant plusieurs de ces variations génétiques présentent un risque plus élevé de développer une cirrhose.

On retrouve les variations génétiques du gène *ALDH2* plus souvent chez certaines populations de l'Asie de l'Est. De la même manière, il semblerait que certaines variations génétiques au gène *PNPLA3*, qui causent un excès de triglycérides, seraient plus communes chez les peuples indigènes provenant du Mexique et d'Amérique du Sud, que chez les peuples d'ascendance européenne¹⁶. Cette découverte révèle la variabilité interpopulationnelle qui existe relativement au risque de développer des maladies hépatiques induites par la consommation d'alcool.

⁸ Edwards et coll., 2021.

⁹ Joo Kang et coll., 2021.

¹⁰ Ugai et coll., 2019; Zografos et coll., 2019.

¹¹ Ugai et coll., 2019.

¹² Bhaskar et coll., 2020; Chen et coll., 2014; Zhao et coll., 2014; Zuo et coll., 2019.

¹³ He et coll., 2016.

¹⁴ Schwantes-An et coll., 2021.

¹⁵ Whitfield et coll., 2021.

¹⁶ Larrieta-Carrasco et coll., 2014; Pontoriero et coll., 2015.

Le système cardiovasculaire

L'effet de la consommation d'alcool sur la santé cardiovasculaire d'un individu dépendra aussi de ses prédispositions génétiques. L'acétaldéhyde en est une fois de plus responsable, à cause de ses effets toxiques sur le cœur.

Une méta-analyse¹⁷ comptant neuf études menées auprès de populations asiatiques a démontré que les personnes ayant des variations génétiques au gène *ALDH2* – lequel nuit à l'élimination de l'acétaldéhyde – ont 36 % plus de risques de développer une maladie cardiaque que les personnes n'ayant pas de variation et 64 % plus de risques de faire un infarctus du myocarde, communément appelé « crise cardiaque ».

D'un autre côté, une étude japonaise¹⁸ démontre que les personnes ayant une bonne capacité à éliminer l'acétaldéhyde seraient davantage à risque d'avoir de multiples infarctus lacunaires, c'est-à-dire des petites lésions de vaisseaux sanguins dans le cerveau, généralement associées à de l'hypertension. Cela s'expliquerait par les plus grandes quantités d'alcool que ces personnes consomment, puisqu'elles ne sont pas freinées par les effets désagréables de l'acétaldéhyde.

Toutes ces données indiquent que les susceptibilités génétiques entraînant une accumulation d'acétaldéhyde seraient particulièrement dommageables pour le cœur, mais protégeraient les utilisateurs d'alcool contre les excès de la consommation qui nuisent aux vaisseaux sanguins alimentant le cerveau.

¹⁷ Wang et coll., 2013.

¹⁸ Nagasawa et coll., 2007.

¹⁹ Van de Luitgaarden et coll., 2021.

Les études de randomisation mendélienne

La génétique peut servir d'instrument analytique afin d'évaluer la causalité qu'un facteur de risque peut avoir sur la santé. Puisqu'au moment de la conception, les variations génétiques héréditaires sont attribuées au hasard et que, de plus, elles ne sont pas modifiées par des comportements acquis ou corrélés à diverses habitudes de vie, il devient alors possible d'évaluer si l'exposition plus élevée ou plus basse à un facteur de risque induit un risque de maladie plus élevé ou plus bas à l'aide de la génétique.

Ainsi, les études de randomisation mendélienne ont pu évaluer l'effet sur la santé d'une consommation réduite d'alcool, qui serait attribuable aux variations génétiques des gènes *ALDH2*, *ADH1B* et *ADH1C*, lesquels rendent la consommation d'alcool moins agréable et moins fréquente.

Ces études ont permis de confirmer qu'une consommation excessive d'alcool augmente le risque de développer une maladie cardio-vasculaire et le diabète.

Toutefois, en raison des limites de l'approche par randomisation mendélienne, ces études n'ont pas permis de statuer sur les possibles bienfaits ou méfaits d'une consommation d'alcool de type occasionnel ou modéré¹⁹.





CONCLUSION

L'alcool est une substance qui interagit de façon complexe avec plusieurs éléments du corps humain. La génétique explique environ la moitié du risque de développer un TLUA et les comportements acquis en expliqueraient l'autre moitié. Le rôle de certains gènes impliqués dans la métabolisation de l'acétaldéhyde est bien connu, rendant la consommation d'alcool moins agréable aux individus porteurs de certaines variations génétiques.

Si les gènes associés à la métabolisation de l'acétaldéhyde peuvent protéger contre le risque de développer un TLUA, ces mêmes gènes peuvent poser un risque sur le développement de certains cancers ou de maladies cardiaques.

Bien que ce soit le mécanisme le plus évident, l'accumulation d'acétaldéhyde dans le corps n'est pas le seul moyen par lequel la consommation d'alcool augmente le risque de cancers. Il faut garder à l'esprit que la quasi-totalité des études ayant recherché les effets du gène *ALDH2* a été menée auprès de populations asiatiques, étant donné leur plus grande propension à avoir les allèles à risque de ce gène.

On ne peut exclure totalement la possibilité que ces populations aient d'autres particularités qui les distingueraient de populations issues de différentes régions du monde, ce qui implique que les résultats ne peuvent pas être généralisés avec certitude à l'ensemble de la population mondiale.

Sauf en ce qui concerne le cancer du sein – plus fréquent chez les femmes –, il ne semble pas y avoir de différence entre les sexes au niveau de l'impact des diverses prédispositions génétiques sur les méfaits associés à la consommation d'alcool.

Indépendamment des variations génétiques de la métabolisation de l'acétaldéhyde, il est encore trop tôt pour pouvoir prédire de façon précise quelle personne est à plus haut ou à plus faible risque de développer un TLUA, ou encore de subir les méfaits de l'alcool sur sa santé, à cause de son bagage génétique.

Toutefois, les scientifiques s'entendent pour dire que plusieurs gènes sont impliqués et les études en cours permettront de faire la lumière sur les mécanismes liés à ces gènes afin de guider l'usage et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Recommandations : vigilance et modération

Sans être déterminant, l'historique familial peut être révélateur d'une susceptibilité génétique aux risques de développer un TLUA ou de subir les méfaits de l'alcool.

Pour cette raison, il serait bénéfique de s'interroger sur les habitudes familiales liées à la consommation d'alcool, tout en se questionnant sur l'état de santé de chacun. Si des proches ayant l'habitude de consommer excessivement ont déjà reçu un diagnostic de TLUA, ou ont des problèmes de santé liés à leur consommation d'alcool, il peut être important de demeurer à l'affût de ses propres habitudes de consommation afin d'en éviter les méfaits.

De plus, il se peut que les personnes ayant des réactions désagréables immédiatement après une consommation d'alcool – nausée, mal de tête, accélération du rythme cardiaque ou rougissement du visage, par exemple – aient une susceptibilité génétique à l'accumulation d'acétaldéhyde dans le corps.

Pour ces personnes, il serait important de redoubler de prudence, car même à de faibles niveaux de consommation d'alcool, elles pourraient être plus sujettes à développer des maladies ou des cancers liés à l'usage de l'alcool.

Peu importe les résultats du tirage de la loterie génétique, il vaut mieux mettre les chances de son côté et toujours se rappeler que la modération a bien meilleur goût.

Remerciements

Éduc'alcool tient à remercier D^{re} Marie-Pierre Dubé, directrice du Centre de pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal, chercheuse en épidémiologie génétique à l'Institut de Cardiologie de Montréal, professeure titulaire au département de Médecine de la Faculté de médecine, et au département de Médecine sociale et préventive de l'École de santé publique, et détentrice de la chaire de recherche du Canada sur l'analyse de données en médecine de précision, pour sa précieuse collaboration dans la révision de cette publication.

DANS LA MÊME COLLECTION :

Rigoureuses et faciles à comprendre, les monographies de la série *Alcool et santé* d'Éduc'alcool sont des références essentielles dans le domaine de la santé, de l'éducation et de l'information. On peut les télécharger à partir du site educalcool.qc.ca ou les commander au 1-888-ALCOOL1.



LES EFFETS DE LA CONSOMMATION MODÉRÉE ET RÉGULIÈRE D'ALCOOL

Une synthèse des recherches sur les effets de la consommation modérée et régulière d'alcool sur la santé.



L'ALCOOL ET LES MÉLANGES

Une revue des substances ou des activités qui se combinent souvent à l'alcool, qu'elles aient des effets favorables, dommageables ou néfastes.



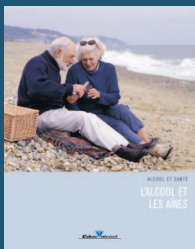
L'ALCOOL ET LE CORPS HUMAIN

Une explication du parcours de l'alcool lorsqu'il pénètre dans l'organisme et les effets qu'il y produit.



LA GROSSESSE ET L'ALCOOL EN QUESTIONS

Des réponses aux questions les plus fréquemment posées sur la consommation pendant la grossesse et durant l'allaitement.



L'ALCOOL ET LES ÂNÉS

Une description des effets de l'alcool sur les personnes de 65 ans et plus. De précieux conseils pour celles-ci et pour leur entourage.



LES EFFETS DE LA CONSOMMATION PRÉCOCE D'ALCOOL

Les conséquences de la consommation précoce d'alcool et les raisons qui justifient l'interdiction aux jeunes d'y avoir libre accès.



LES EFFETS DE LA CONSOMMATION ABUSIVE D'ALCOOL

Les conséquences de l'abus d'alcool, chronique ou occasionnel, sur les plans physiologique et psychologique.



ALCOOL ET SANTÉ MENTALE

Une explication des liens bidirectionnels existant entre les troubles mentaux et la consommation problématique d'alcool, et des conseils judicieux sur cette question.



LES NIVEAUX DE CONSOMMATION D'ALCOOL À FAIBLE RISQUE 2 • 3 • 4 • 0

Pour faire état, selon le sexe, des règles de base à suivre en matière de consommation personnelle d'alcool à faible risque.



ALCOOL ET LENDEMAINS DE VEILLE

Les effets de la consommation excessive se manifestent souvent même après que l'alcoolémie est tombée.



ALCOOL ET SOMMEIL

L'alcool est un « faux ami » du sommeil : les conséquences de la consommation d'alcool sur le sommeil.



ALCOOL ET CANNABIS : UN BIEN MAUVAIS MÉLANGE

Les effets dépressifs de l'alcool et du cannabis se multiplient lorsqu'ils sont combinés, cette publication les explique et met en garde contre la synergie renforçatrice qui existe entre ces deux produits.



L'ALCOOL ET LES FEMMES

Une explication des raisons pour lesquelles les femmes sont plus vulnérables que les hommes aux effets de l'alcool sur les plans physiologique et social.



L'ALCOOL ET LE CŒUR

Publication qui fait le point sur les effets de la consommation modérée d'alcool sur la santé cardiovasculaire. Des avantages nuancés et des mythes déboutonnés.



L'ALCOOL ET L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'alcool agit sur la performance, la récupération après l'effort et la guérison d'une blessure. Les explications psychologiques, culturelles et économiques à ces phénomènes.



ALCOOL, ALZHEIMER ET AUTRES TROUBLES NEUROCOGNITIFS MAJEURS

Publication qui fait état de l'effet des divers niveaux de consommation d'alcool sur le développement de la maladie d'Alzheimer et des autres troubles



L'ALCOOL ET LE SEXE

L'alcool peut favoriser les relations intimes, mais l'abus peut mener à un désastre : un portrait des enjeux de la consommation d'alcool et de ses effets.



L'ALCOOL ET LE DIABÈTE

Publication qui passe en revue et dans le détail les données relatives aux liens entre la consommation modérée, la consommation excessive et le diabète.



ALCOOL ET RISQUE DE CANCER

Dans cette publication, Éduc'alcool aborde le lien entre l'alcool et le risque de cancer avec nuance et rigueur, sans banaliser, ni terroriser.



La modération a bien meilleur goût.

Les commentaires relatifs à cette publication peuvent être transmis à Éduc'alcool.

Téléphone : 1-888-ALCOOL1 (1 888 252-6651) Courriel : info@educalcool.qc.ca

Vous pouvez commander des exemplaires additionnels de ce document sur le site educalcool.qc.ca.

ENGLISH VERSION AVAILABLE UPON REQUEST.