



Expertise collective

## Alcool Effets sur la santé

**Les effets de l'alcool sur la santé font aujourd'hui encore l'objet d'une importante recherche.** Les travaux nous apprennent que ces effets dépendent non seulement des niveaux de consommation, mais également de la susceptibilité du consommateur et de ses modalités de consommation. Effets cardiovasculaires délétères ou bénéfiques, cancers, hépatopathies, atteintes des systèmes nerveux central ou périphérique, toutes les conséquences d'une consommation d'alcool ont été passées au crible dans le cadre de cette expertise collective de l'Inserm effectuée à la demande de la Cnamts, du CFES et de la Mildt.

Comment traduire les données récentes en termes d'information et de messages de prévention ? Les conclusions de cette expertise invitent à adapter ces messages aux différentes populations (jeunes, adultes, personnes âgées) et aux situations particulières (femmes enceintes, conduite automobile, professions à risque, situations sanitaires à risque...).



Prix  
180 FF  
27,44 €

ISBN 2-85598-797-0  
ISSN 1264-1782

Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale  
[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

Inserm



Expertise collective

Alcool Effets sur la santé

Expertise collective

## Alcool Effets sur la santé

Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Ce document présente la synthèse et les recommandations du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par le Comité français d'éducation pour la santé (CFES), la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) et la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt) concernant les effets de la consommation d'alcool sur la santé.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective avec le Département animation et partenariat scientifique (Daps) pour l'instruction du dossier et avec le service de documentation du Département de l'information scientifique et de la communication (Disc) pour la recherche bibliographique.



### **Groupe d'experts et auteurs**

Claudine BERR, épidémiologie en neurologie et psychopathologie, Inserm U 360, hôpital de La Salpêtrière, Paris

Françoise CLAVEL-CHAPELON, épidémiologie des cancers, Inserm U 521, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Sylvain DALLY, chef du service de médecine interne, hôpital Fernand-Widal, Paris

Jean-Luc DAVAL, biologie et médecine du développement humain, Inserm EMI 0014, faculté de médecine, Nancy

Frédéric FUMERON, recherche en nutrition, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine GIRRE, médecine interne, hôpital Fernand-Widal, Paris

Béatrice LARROQUE, recherches épidémiologiques en santé périnatale et santé des femmes, Inserm U 149, Villejuif

Danièle LUCAS, biochimie, équipe EA 948, faculté de médecine, Brest

Pedro MARQUES-VIDAL, épidémiologie et analyses en santé publique, Inserm U 558, Toulouse

Philippe MATHURIN, hépatogastroentérologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart

Bertrand NALPAS, recherche clinique en hépatologie, Inserm U 370, hôpital Necker, Paris

Hélène ROUACH, biochimie, laboratoire de recherches biomédicales sur l'alcoolisme, UFR biomédicale des Saints-Pères, Paris

### **Ont présenté une communication**

Jean-Luc MARTINOT, service hospitalier Frédéric-Joliot, CEA, Inserm U 334, Orsay

Éliane MICHEL, service d'information sur les causes médicales de décès, Inserm SC 8, Marseille, et Éric JOUGLA, directeur du SC 8, Le Vésinet

### **Coordination scientifique et éditoriale**

Catherine CHENU, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'Inserm

### **Assistance bibliographique et technique**

Chantal GRELLIER, Florence LESECQ et Camille JUSTO, Centre d'expertise collective

### **Iconographie**

Service commun n° 6 de l'Inserm, Service photo, faculté Xavier-Bichat, Paris      VII



# Avant-propos

Les effets de l'alcool sur la santé constituent aujourd'hui encore un lourd problème de santé publique. Le Comité français d'éducation pour la santé (CFES) estime à 5 millions le nombre de personnes ayant en France des problèmes médicaux, psychologiques ou sociaux en relation avec une consommation excessive d'alcool.

L'intoxication alcoolique chronique est responsable d'un excès de morbidité et de mortalité par cancer, hépatopathie, atteinte du système nerveux central ou périphérique, maladie cardiovasculaire ou anomalies du développement, chez l'enfant exposé *in utero*. Les conséquences de l'usage de boissons alcooliques sur la santé dépendent toutefois de la susceptibilité du consommateur, ainsi que de son mode et surtout de son niveau de consommation.

En France, le fait de consommer des boissons alcooliques (vin, bière, spiritueux...) correspond pour une majorité d'hommes et de femmes à des habitudes alimentaires ou culturelles bien ancrées, la plupart des individus ne présentant pas de problème particulier lié à cet usage. Les données épidémiologiques récentes suggèrent même une relation entre une consommation modérée d'alcool et un risque moindre de mortalité. L'association la plus significative est essentiellement observée après l'âge de 50 ans, dans les pays industrialisés où l'incidence des maladies cardiovasculaires est élevée. Il n'existe toutefois aucun argument prouvant une relation de cause à effet.

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), le CFES et la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt), parties prenantes des politiques de prévention en matière de consommation d'alcool, ont souhaité interroger l'Inserm à travers la procédure d'expertise collective pour disposer des données scientifiquement validées les plus récentes concernant les effets sur la santé de l'alcool, afin d'informer la population sur les risques liés aux différents niveaux de consommation et mieux adapter les messages de prévention. Pour répondre à cet objectif, l'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire d'experts dans les domaines de l'épidémiologie, de la biologie, de la toxicologie et de la clinique des différentes pathologies liées à une consommation excessive d'alcool.

Le groupe d'experts a structuré sa réflexion autour des questions suivantes :

- Quel est le devenir de l'alcool dans l'organisme ? Comment différents paramètres biologiques (sexe, âge, poids, patrimoine génétique) ou environnementaux (alimentation, niveaux d'exposition) influencent-ils la toxicocinétique de l'alcool ?
- Quels sont les effets d'une consommation aiguë ou chronique d'alcool sur les systèmes nerveux central et périphérique, sur les fonctions cognitives ? Quels sont les mécanismes de la neurotoxicité ?
- Quelles sont les conséquences d'une exposition *in utero* sur le développement du fœtus ( tératogénicité, foetotoxicité) et de l'enfant ? Quels sont les mécanismes impliqués dans les lésions fœtales ?
- Quelle est la toxicité hépatique de l'alcool ? Quels en sont les mécanismes d'action (cytokines, stress oxydant...) ?
- Quel est l'impact de la consommation d'alcool sur les facteurs de risque et la morbi-mortalité cardiovasculaire ? Quelle est la relation dose-effet ?
- Quels sont les risques de cancer liés à la consommation d'alcool ?
- Quelles sont les susceptibilités génétiques individuelles aux maladies liées à la consommation d'alcool ?
- Quelles sont les relations entre consommation d'alcool et statut nutritionnel, et corpulence ?

L'interrogation des bases bibliographiques internationales a conduit à sélectionner plus de 1 500 articles. Au cours de sept séances de travail organisées entre les mois de novembre et mai 2001, les experts ont présenté une analyse critique et une synthèse des travaux publiés au plan international sur les différents effets de la consommation d'alcool. Les trois dernières séances ont été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et des recommandations. Enfin, les apports de l'imagerie médicale anatomique et fonctionnelle dans la compréhension des lésions liées à la consommation d'alcool et les données de mortalité due à l'imprégnation alcoolique chronique en France ont fait l'objet de communications.

---

## Synthèse

L'alcool est un nutriment non indispensable. Les conséquences de sa consommation sur l'organisme varient selon l'importance et les modalités d'usage (excessif ou non, aigu ou chronique) et dépendent de nombreux facteurs environnementaux et individuels. Elles ne seront pas recherchées de la même manière chez l'adolescent, le jeune adulte ou la personne plus âgée.

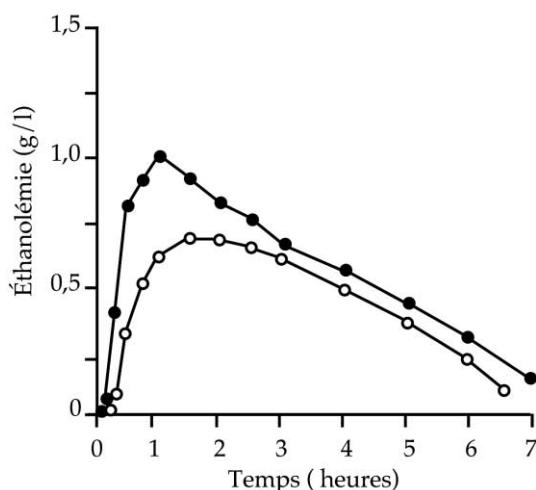
Dans la mesure où aucune étude d'intervention n'est envisageable pour examiner les effets de l'alcool à long terme, seules des études épidémiologiques prospectives menées dans des populations représentatives permettent d'obtenir des informations. La fiabilité des résultats des études dépend largement de la précision des renseignements recueillis sur la consommation d'alcool. Ces indications sont issues de la déclaration des personnes ou d'un informant, car il n'existe pas encore de marqueur biologique reflétant la consommation réelle d'alcool.

La définition d'une unité de consommation varie d'une région du monde à une autre, mais il est généralement admis qu'un verre de bière (250-300 ml), un verre de vin (150 ml) et une mesure de spiritueux (30-50 ml) contiennent une quantité voisine d'alcool, en moyenne 10 g d'éthanol pur. La consommation est rapportée le plus souvent « par jour » ou « par semaine ».

La majorité des études ont été conduites sur des populations anglo-saxonnes dont la consommation moyenne d'alcool semble relativement faible en comparaison de celle observée dans les pays latins. Dans les enquêtes menées en Italie et en France, ce sont les « petits » buveurs ou les buveurs occasionnels qui servent de référence, et non les sujets abstinents qui sont plus difficiles à trouver. Par ailleurs, le mode de consommation est différent selon les pays considérés : consommation régulière dans les pays latins et majoritairement en fin de semaine dans les pays anglo-saxons. Le fait qu'un type de boisson (vin, bière ou spiritueux) pourrait être plus « à risque » ou plus « protecteur » que les autres reste toujours une question débattue. Toutefois, lorsque que les résultats des études menées sur des populations consommant de manière habituelle des boissons différentes rapportent des résultats similaires, une forte probabilité existe que le facteur en jeu soit bien l'éthanol. Cependant, pour ne pas attribuer à l'éthanol un effet provenant d'autres facteurs, il faut, sur le plan statistique, ajuster sur les facteurs dits de « confusion ». Cet ajustement est donc un élément important à prendre en considération dans les études. De plus, il peut exister une interaction entre certains facteurs qu'il est nécessaire d'identifier.

## La grande majorité de l'alcool ingéré pénètre dans la circulation sanguine

L'éthanol est une petite molécule ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) absorbée par simple diffusion. Lente au niveau gastrique, cette absorption s'effectue essentiellement (70 % à 80 %) au niveau de l'intestin (duodénum et jéjunum). L'ingestion de nourriture ralentit la vidange gastrique en entraînant la fermeture du verrou pylorique et en réduisant la motricité gastrique, en particulier au niveau antral ; en prolongeant le temps de séjour de l'éthanol dans l'estomac, elle modifie donc la cinétique d'absorption de l'éthanol. La concentration plasmatique (dans le sang) en éthanol est maximale en 45 minutes si le sujet est à jeun et en 90 minutes lorsque l'alcool est ingéré au cours d'un repas. Dans ce cas, le pic plus tardif est également moins élevé : la quantité d'alcool qui atteint la circulation générale est donc plus faible. Les alcools forts, c'est-à-dire de concentration supérieure à 20 %, entraînent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et ralentit l'absorption.



### Pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol à jeûn ou après un repas (d'après Lands, 1998)

Valeurs obtenues chez un homme ayant consommé 0,80 g d'alcool/kg de poids corporel avant (●) ou après (○) le petit déjeuner

La distribution de l'éthanol après absorption se fait en quelques minutes (la demi-vie de distribution est de 7 à 8 minutes) vers les organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie. Les concentrations s'y équilibrent très rapidement avec les concentrations sanguines. L'éthanol est solubilisé dans l'eau libre corporelle sans liaison aux protéines plasmatiques ; sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Les proportions respectives de la masse maigre (dans laquelle se répartit l'éthanol) par rapport à la masse grasse

déterminent le volume de distribution de l'éthanol. Ce volume est en moyenne de 0,50 l/kg chez la femme et 0,65 l/kg chez l'homme. L'éthanol franchit facilement la barrière placentaire et les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère.

L'éthanol est éliminé selon deux mécanismes : il est excrété tel quel ou métabolisé par oxydation en acétaldéhyde puis en acétate. L'élimination sous forme inchangée s'effectue par l'air expiré, les urines et la sueur. La contribution de ces différentes voies est variable suivant les concentrations plasmatiques, et les clairances sont faibles. C'est sur l'élimination pulmonaire que repose l'estimation de l'éthanolemie à partir des concentrations dans l'air expiré. Environ 3 % à 5 % de la quantité totale absorbée seraient éliminés sous forme non modifiée par le rein. L'éthanol est excrété dans le lait maternel à des concentrations environ 10 % plus élevées que les concentrations plasmatiques, ceci étant du à la teneur en eau supérieure du lait.

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie, mais d'autres tissus peuvent participer à son oxydation. L'éthanol subit un effet dit de « premier passage », c'est-à-dire qu'une fraction est métabolisée avant d'atteindre la circulation générale. Ce premier métabolisme intervient au niveau de la muqueuse digestive et du foie. L'effet de premier passage concerne au maximum 20 % de la dose d'éthanol ingérée. Plus de 80 % de l'alcool ingéré pénètrent donc dans la circulation générale sous forme d'éthanol et sont ensuite métabolisés au niveau hépatique.

L'élimination de l'éthanol pour des concentrations supérieures à 0,50 g/l peut être assimilée à une droite dont la pente est d'environ 0,15 g/l/h, avec d'importantes variations inter- et intra-individuelles. Cependant, la cinétique est en réalité plus complexe et peut être modélisée par l'équation de Michaelis-Menten.

La pharmacocinétique de l'éthanol présentent des différences entre l'homme et la femme. Compte tenu d'une masse grasse plus importante chez la femme, le volume de distribution de l'éthanol dans la masse maigre est plus faible (0,50 g/l/kg) et entraîne une éthanolemie plus élevée pour une même quantité ingérée. Des travaux récents évoquent également chez la femme une activité moindre d'une isoenzyme ( $\gamma$ -ADH) impliquée dans le métabolisme gastrique de l'éthanol (effet de premier passage). En conséquence, ce métabolisme est diminué pour des boissons contenant 10 % ou 40 % d'éthanol (et non pour les boissons contenant 5 % d'éthanol). La pharmacocinétique varie aussi avec l'âge puisque la répartition entre masse grasse et masse maigre évolue au cours du temps chez l'homme et la femme : entre 25 et 60 ans, la masse grasse double chez l'homme et augmente de 50 % chez la femme.

Certains médicaments modifient la pharmacocinétique de l'éthanol. Ainsi, les molécules accélérant la vidange gastrique (antinauséaux, médicaments du mal des transports) avancent la survenue du pic d'éthanolémie, alors que les médicaments qui ralentissent l'ouverture du pylore (anticholinergiques) la retardent. Le traitement des ulcères gastriques peut faire appel à des inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine (anti-H<sub>2</sub>), qui sont susceptibles d'inhiber l'ADH de la paroi gastrique et ainsi de diminuer l'effet de premier passage. Les conséquences de cette inhibition de l'ADH restent controversées *in vivo*.

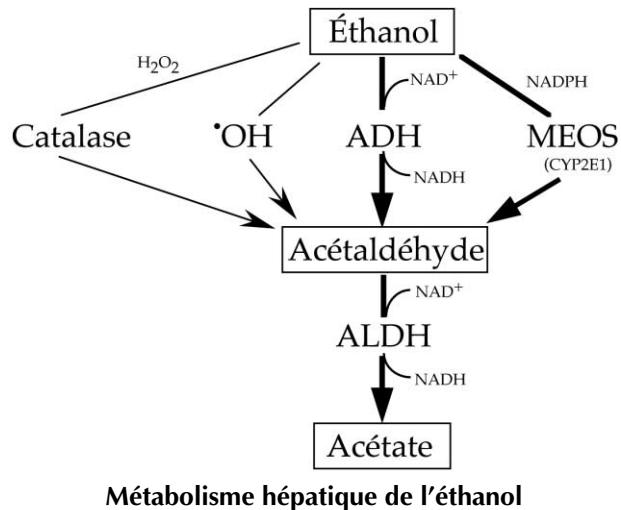
De la même façon que des médicaments peuvent modifier la pharmacocinétique de l'éthanol, l'éthanol peut interagir sur la pharmacocinétique des médicaments. Les interactions les plus significatives se produisent au niveau du métabolisme hépatique. Ainsi, le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), dont la synthèse est induite par l'éthanol, métabolise également certains médicaments comme le paracétamol, médicament antalgique et antipyrétique largement prescrit et autoprescrit, dont le métabolite est hépatotoxique. En situation normale, ce métabolite est détoxifié par conjugaison au glutathion. Lorsque le CYP2E1 est induit, la production du métabolite toxique augmente et les capacités de détoxicification du glutathion peuvent être débordées. En cas d'alcoolisation chronique, une hépatite grave, entraînant le décès dans 20 % des cas, peut survenir pour des doses de paracétamol à peine suprapharmacologiques.

## Le métabolisme de l'éthanol est essentiellement hépatique

L'essentiel de l'éthanol ingéré est oxydé au niveau du foie en acétaldéhyde puis en acétate. Les voies du métabolisme les mieux établies sont celles de l'alcool-déshydrogénase (ADH) et du système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) qui fait intervenir le CYP2E1. Les voies de la catalase (qui nécessite la présence de peroxyde d'hydrogène) et des radicaux libres (oxydation de l'éthanol par le radical hydroxyle •OH) sont mineures. L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). L'acétate est libéré en grande partie dans la circulation générale et oxydé en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O dans les tissus extra-hépatiques.

L'ADH est une enzyme cytosolique NAD-dépendante qui joue un rôle prépondérant dans le métabolisme de l'éthanol. Elle appartient à une famille polygénique dans laquelle on peut identifier 7 gènes (*ADH1* à *ADH7*) avec des loci polymorphiques pour l'*ADH2* et l'*ADH3*. Les gènes de l'ADH codent pour des sous-unités différentes qui sont associées deux par deux pour former des isoenzymes, réparties dans 5 classes selon leurs propriétés enzymatiques et leurs similarités de séquence.

Les isoenzymes de la classe I (sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) sont très abondantes dans le foie et ont une forte affinité pour l'éthanol (K<sub>m</sub> 0,002 à 0,200 g/l pour les allèles communs). Elles jouent, avec les ADH de la classe II, un rôle très



important dans le métabolisme de l'alcool. La régulation de l'ADH a été étudiée chez l'animal : le jeûne, un régime hypocalorique ou une carence en zinc diminuent son activité, tandis que les corticoïdes, l'hypophysectomie, la thyroïdectomie, l'orchidectomie, le glucagon et les hormones de croissance l'augmentent. Enfin, l'activité de l'ADH est diminuée chez les consommateurs excessifs d'alcool et augmente après sevrage.

### Classification des ADH

Classe	Gène	Allèle	Sous-unité	Km éthanol [mM(g/l)]	Vmax (min <sup>-1</sup> )	Localisation tissulaire
I	ADH1	ADH1	α	4,4	0,2	Foie
	ADH2	ADH2*1	β1	0,05	0,002	Foie, poumons
	ADH3	ADH2*2	β2	0,94	0,04	Foie, estomac
		ADH2*3	β3	34	1,56	
		ADH3*1	γ1	1	0,05	
		ADH3*2	γ2	0,63	0,029	
II	ADH4	ADH4	π	34	1,56	Foie
III	ADH5	ADH5	χ	1 000	46	Tous tissus (dont cerveau)
IV	ADH7	ADH7	σ, μ	37	1,7	Œsophage, estomac
V	ADH6	ADH6	Non identifiée	?	?	Foie

Les constantes cinétiques sont données pour des dimères. Km (constante de Michaelis) représente la concentration d'éthanol pour laquelle l'enzyme fonctionne à la moitié de sa vitesse maximale. Vmax représente la vitesse maximale de l'activité enzymatique et est exprimée en mole de substrat métabolisé par minute et par mole d'enzyme. Les enzymes travaillent à leur vitesse maximale pour des concentrations d'environ 10 à 20 Km.

La consommation chronique d'alcool et la consommation de fortes doses (alcoolémie supérieure à 0,5 g/l) font intervenir le CYP2E1 qui appartient à la

superfamille des P450. C'est une enzyme majoritairement hépatique, NADPH-dépendante. Sa grande particularité est d'être inducible par l'alcool, mais sa demi-vie est très courte (7 à 37 h). Responsable d'environ 10 % du métabolisme de l'éthanol à l'état non induit, son activité est multipliée par 5 à 10 chez les consommateurs excessifs d'alcool, la vitesse d'élimination de l'éthanol étant alors augmentée de 10 % à 20 %.

L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'ALDH, enzyme NAD-dépendante qui appartient à une superfamille comprenant 16 gènes chez l'homme. Deux isoenzymes, l'ALDH1 et l'ALDH2, sont impliquées dans le métabolisme de l'alcool : l'ALDH1, cytosolique, possède des variants responsables de différences de sensibilité individuelle à l'éthanol, mais la base moléculaire de ces différences n'est pas élucidée. L'ALDH2, mitochondriale, a une affinité pour l'acétaldéhyde beaucoup plus forte que l'ALDH1 et est responsable de la majeure partie de l'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate. Un polymorphisme génétique donnant lieu à une enzyme totalement inactive a été décrit chez les Asiatiques pour l'ALDH mitochondriale. La consommation excessive d'alcool diminue l'activité de l'ALDH chez l'homme.

Dans le foie, la principale conséquence de l'oxydation de l'éthanol est l'augmentation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup> qui entraîne une perturbation du métabolisme des glucides et des lipides. La stéatose qui se développe chez les consommateurs excessifs d'alcool en est un exemple : l'élévation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup> inhibe la β-oxydation des acides gras et favorise l'accumulation des triglycérides dans le foie. L'acétaldéhyde, métabolite très toxique pour le foie car très réactif, est capable de former des adduits aux molécules environnantes (enzymes et autres protéines...). Ceci modifie leurs propriétés et peut les rendre d'une part inaptes à jouer leur rôle, d'autre part antigéniques. Ces conséquences sont cependant limitées par le maintien de concentrations très basses en acétaldéhyde métabolisé en acétate par l'ALDH. L'induction du CYP2E1 par l'éthanol entraîne une augmentation de la production de radicaux libres qui seraient impliqués dans la genèse de l'hépatopathie. Les radicaux libres, à l'origine de la peroxydation lipidique, participent ainsi à la désorganisation architecturale des membranes cellulaires. Le CYP2E1 peut également activer certains xénobiotiques (solvants organiques, paracétamol...) en agents hépatotoxiques et certains procarcinogènes (nitrosamines...) en carcinogènes, expliquant ainsi l'hépatotoxicité de certains xénobiotiques ou le développement de certains cancers chez les consommateurs excessifs d'alcool.

## Le foie est l'une des cibles principales des effets de l'alcool

Près de 9 000 (8 863) décès par cirrhose alcoolique ont été recensés en France en 1998 : ce chiffre est stable depuis les années quatre-vingt-dix, après une franche diminution à partir des années soixante-dix. La moitié des décès

surviennent entre 45 et 64 ans. Le *sex ratio* proche de 3 hommes pour 1 femme en 1998 est à comparer au *sex ratio* des buveurs excessifs, estimé à environ 4 hommes pour 1 femme ; les données de mortalité confirment donc la plus grande sévérité de la maladie chez les femmes. Il existe enfin une franche disparité géographique, avec un gradient de mortalité par cirrhose décroissant du nord vers le sud, le taux de mortalité étant 3 fois supérieur chez les hommes et près de 5 fois chez les femmes dans le Nord-Pas-de-Calais que dans la région Midi-Pyrénées.

Les maladies hépatiques provoquées par la consommation excessive d'alcool (stéatose, hépatite alcoolique, cirrhose) peuvent exister isolément ou être associées. Leur diagnostic est difficile. En effet la clinique, hormis pour la cirrhose et l'hépatite alcoolique sévère, est peu informative. La biologie est quant à elle très souvent perturbée, mais sa contribution au diagnostic ne peut s'opérer que sur un mode binaire (atteinte/non atteinte hépatique) sans fournir d'information fiable sur le type de lésions. Seule l'analyse histologique du foie permet de porter un diagnostic précis : elle impose de pratiquer une biopsie hépatique (ponction par voie intercostale sous anesthésie locale) nécessitant une hospitalisation. Malgré son intérêt essentiel dans le diagnostic des maladies alcooliques du foie, l'histologie est encore peu pratiquée, même chez les consommateurs excessifs hospitalisés.

L'absence de précision diagnostique a pour conséquence une méconnaissance de la prévalence réelle des maladies alcooliques du foie et de leur histoire naturelle. Une étude française effectuée dans un groupe de plus de 2 000 consommateurs excessifs hospitalisés avec une altération du bilan biologique hépatique a montré que 34 % d'entre eux avaient une cirrhose alcoolique, 46 % une stéatose associée ou non à une fibrose, 9 % une hépatite alcoolique aiguë et 11 % un foie normal. L'analyse de l'ensemble des données de la littérature permet d'estimer à environ 20 % la fréquence de la cirrhose chez les consommateurs excessifs d'alcool hospitalisés. Certains facteurs favorisent le développement d'une cirrhose alcoolique : les femmes montrent une sensibilité élevée à l'hépatotoxicité de l'alcool ; une stéatose sévère, concernant plus de la moitié des hépatocytes, multiplie le risque d'évolution vers la cirrhose par 7. L'existence d'une hépatite alcoolique aiguë et la présence d'une fibrose autour des veines centrolobulaires sont également des facteurs favorisants. Bien qu'invasive, l'histologie constitue dans ces derniers cas un outil précieux pour le diagnostic et le pronostic.

Le seuil de consommation au-delà duquel le risque de cirrhose alcoolique devient important (risque multiplié par un facteur 3 à 4) est difficile à fixer. À la lecture des travaux publiés, on peut estimer que, chez un individu indemne de tout autre facteur de risque, ce seuil doit se situer autour de 30 g d'alcool par jour (3 verres) chez la femme et 50 g d'alcool (5 verres) chez l'homme, pendant une durée d'au moins 10 ans chez les femmes et d'au moins 15 ans chez les hommes. L'influence des modalités de consommation (quotidienne *versus* aiguë de fin de semaine, consommation à jeun *versus* au cours des repas) sur le

risque de maladie alcoolique du foie et de cirrhose reste à préciser. Les données actuelles ne permettent pas non plus d'attribuer à un type de boisson un risque moindre de maladies alcooliques du foie. La malnutrition, tout comme le surpoids, semblent être des facteurs de risque de maladies alcooliques du foie.

La consommation d'alcool est un facteur de gravité d'évolution des infections virales chroniques (hépatites B et C) en augmentant le taux et/ou la vitesse de constitution de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. La prévalence des marqueurs sériques de l'hépatite B, qui est fortement associée au développement du cancer du foie, est 3 à 5 fois plus élevée chez les consommateurs excessifs d'alcool hospitalisés qu'en population générale, et encore plus en cas de cancer du foie associé. La fréquence de contamination par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les consommateurs excessifs d'alcool et le risque potentiel d'infections actives et de cancer du foie ont entraîné la mise en place d'essais de vaccination des consommateurs excessifs d'alcool contre le VHB. Le taux de réponse vaccinale dans cette population est correct, à l'exception des cirrhotiques chez lesquels il n'est que d'environ 50 %. Cependant, les titres en anticorps anti-HBs étant faibles, il est probable que le schéma vaccinal pratiqué est inadapté aux consommateurs excessifs d'alcool.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est également fréquente chez les consommateurs excessifs d'alcool, avec environ 10 % de sujets séropositifs, et jusqu'à 50 % chez ceux ayant un cancer du foie. L'origine de l'infection est le plus souvent une toxicomanie intraveineuse ancienne, la consommation d'alcool venant se substituer à celle de l'héroïne. L'ensemble des résultats publiés confirment le rôle particulièrement nocif de l'alcool dans la survenue d'une cirrhose liée au VHC : dans une enquête menée en France chez des patients ayant une infection chronique par le VHC, la fréquence de la cirrhose était de 40 % chez ceux ayant une consommation excessive d'alcool contre 20 % chez les buveurs modérés. En conséquence, les hépatologues recommandent aux patients infectés par le VHC d'avoir une consommation d'alcool extrêmement réduite, voire nulle.

Les maladies hépatiques dues à l'alcool sont des pathologies graves puisque, lorsque la cirrhose est constituée et/ou en cas d'hépatite alcoolique sévère, la survie à 5 ans varie de 20 % à 60 %. Le traitement repose sur le tripode ABC, pour *abstinence, bed rest (repos), calories*. Aujourd'hui, les médicaments n'ont qu'une place marginale ; seuls les corticoïdes ont fait la preuve de leur intérêt en cas d'hépatite alcoolique aiguë sévère, améliorant le taux de survie de 20 %. Enfin, la transplantation hépatique reste l'ultime recours en cas de cirrhose sévère. Entre 1988 et 1997, 3 335 transplantations pour cirrhose alcoolique ont été réalisées en Europe : la cirrhose alcoolique représente un peu plus d'un quart des indications de la transplantation. La survie des patients cirrhotiques alcooliques transplantés est similaire à celle observée pour les cirrhoses virales (70 % de survie à 3 ans) et la reprise, le plus souvent modérée, de la consommation d'alcool après transplantation est observée chez environ 15 % à 40 % des sujets, sans qu'une incidence sur la survie du greffon ait pu

être observée. Actuellement, la transplantation est proposée à tout patient alcoolique ayant une cirrhose grave, dont la sévérité ne s'est pas atténuée après 6 mois de sevrage complet.

### **Le stress oxydant est l'un des mécanismes essentiels de l'hépatotoxicité de l'éthanol**

De nombreux progrès ont été récemment réalisés dans la compréhension des mécanismes impliqués dans les hépatopathies alcooliques. L'alcoolisation détermine au cours du temps des atteintes hépatiques allant de la stéatose, l'hépatite, l'hypoxie, la nécrose, la fibrose à la cirrhose. Les recherches actuelles tentent de préciser les principales étapes dans l'évolution de la pathologie et de préciser les cibles thérapeutiques. Les produits du métabolisme de l'éthanol (NADH, acétaldéhyde), les radicaux libres dérivés de l'oxygène et les cytokines représentent les facteurs étiologiques importants.

L'existence d'un stress oxydant au niveau hépatique, traduite notamment par une exacerbation de la lipoperoxydation, est couramment décelée dans diverses conditions d'alcoolisation expérimentale ou humaine. L'hyperproduction de radicaux libres prooxydants est pour une large part à l'origine de ce stress oxydant. L'administration expérimentale d'éthanol provoque une augmentation de la formation de dérivés réduits de l'oxygène (anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ , peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ ) au niveau du foie par différents systèmes enzymatiques parmi lesquels l'isoenzyme CYP2E1 semble jouer un rôle prépondérant. La biosynthèse d'espèces radicalaires agressives telles que le radical hydroxyle ( $\bullet OH$ ) est catalysée par les métaux de transition, notamment le fer. Or de nombreuses perturbations du métabolisme du fer ont été observées après administration d'éthanol. L'augmentation du fer redox actif qui résulte, au moins en partie, d'une surcharge cellulaire en fer ou d'une libération excessive du fer à partir des protéines de stockage peut être déterminante dans l'initiation et la propagation de la lipoperoxydation.

Les cellules possèdent un ensemble de substrats et de systèmes enzymatiques qui participent à la défense antioxydante et empêchent les radicaux libres prooxydants d'altérer les constituants cellulaires. Or une diminution de la défense antioxydante, représentée par la baisse des activités de la superoxyde dismutase (SOD,Cu-Zn), de la glutathion peroxydase et des substrats tels que la vitamine E et le glutathion a souvent été décrite au cours de l'alcoolisation.

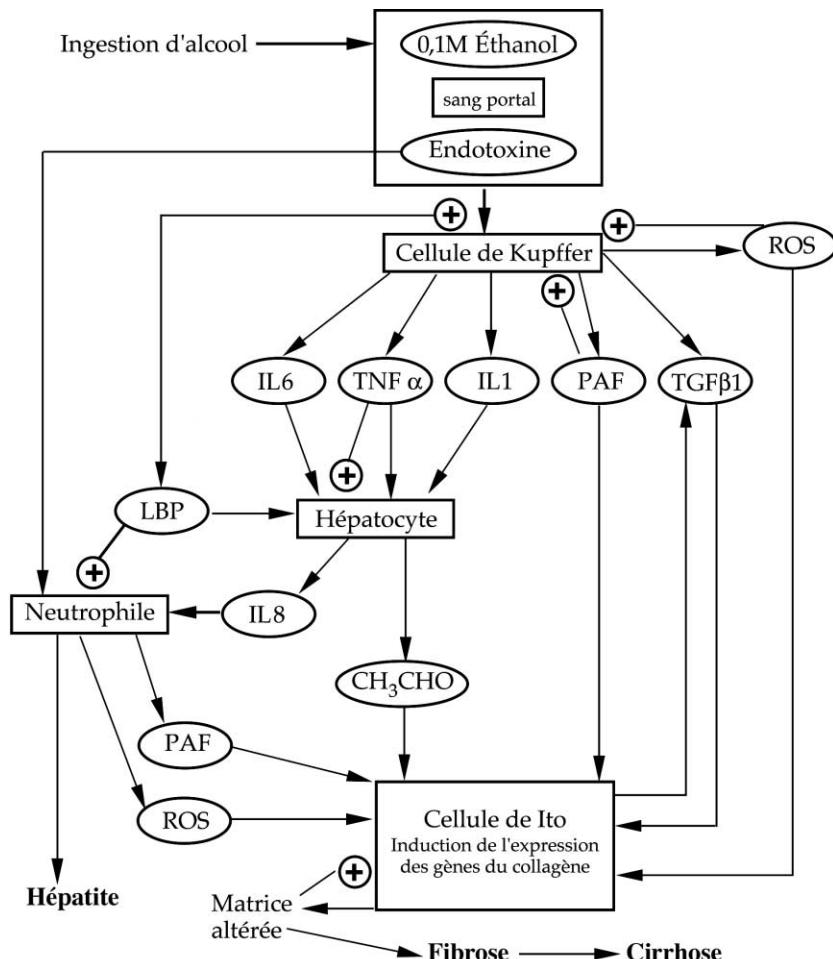
L'étude expérimentale du rôle du stress oxydant dans l'hépatotoxicité de l'éthanol a bénéficié de la mise au point d'un modèle murin d'alcoolisation permettant une administration d'éthanol associée à un régime hyperlipidique. C'est le seul modèle conduisant à des lésions histologiques voisines de celles observées lors des formes sévères d'hépatopathies chez l'homme (stéatose, inflammation, fibrose et nécrose). Ces lésions sont associées à une induction

du CYP2E1 et à des stigmates d'un stress oxydant (accroissement considérable de la lipoperoxydation et altérations oxydatives des protéines). Il existe une corrélation significative entre le score pathologique (traduisant la sévérité des altérations anatomopathologiques) et les paramètres du stress oxydant. De plus, l'alimentation enrichie en acides gras polyinsaturés et en fer stimule la lipoperoxydation et aggrave les atteintes hépatiques. Ces résultats suggèrent l'existence d'une relation causale entre le stress oxydant et le développement des alcoolopathies.

## **Les cytokines pro-inflammatoires interviennent dans la pathogénie des lésions alcooliques du foie**

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré le rôle prépondérant des cytokines dans la nécrose hépatique, les lésions endothéliales, la transformation myofibroblastique des cellules étoilées du foie (cellules de Ito), le recrutement tissulaire des polynucléaires neutrophiles et enfin l'activation des cellules de Kupffer. Quatre raisons essentielles ont motivé l'étude des cytokines au cours de la maladie alcoolique du foie : certaines cytokines seraient directement responsables de lésions hépatocytaires et des manifestations clinico-biologiques observées au cours de l'hépatite alcoolique aiguë ; l'activation, le recrutement et la migration des neutrophiles circulants dans le foie requièrent l'intervention de cytokines ; l'endotoxinémie, fréquemment décelée chez les consommateurs excessifs, est associée dans de nombreuses pathologies à une sécrétion de cytokines ; enfin, et surtout, certaines cytokines pourraient être une cible thérapeutique privilégiée chez les malades atteints d'hépatopathies alcooliques.

Dans la maladie alcoolique du foie, l'activation des cellules de Kupffer influence de façon essentielle l'évolution des atteintes hépatiques ; en effet, un faisceau d'arguments plaide en faveur du rôle des cytokines libérées par les cellules de Kupffer dans le processus de l'inflammation, de l'apoptose, de la nécrose et de la fibrose. Cette activation résulte de l'action de différents composés et en particulier de celle de l'endotoxine d'origine intestinale (lipopolysaccharide ou LPS, constituant de l'enveloppe externe des bactéries Gram négatif) présente dans la veine porte à la suite d'une translocation bactérienne. Les cellules de Kupffer activées par l'endotoxine synthétisent et libèrent de nombreuses cytotoxines parmi lesquelles figurent le TNF  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ), l'IL1 (interleukine 1), l'IL6 et le TGF  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ) ainsi que des radicaux libres dérivés de l'oxygène et le PAF (*platelet activating factor*) aceter. Cette production initie une cascade de réactions impliquant les divers types de cellules situées dans le foie (monocytes, neutrophiles, cellules de Ito, et cellules endothéliales) et aboutit surtout à l'autoactivation des cellules de Kupffer qui entretient le cycle de l'inflammation.



#### Cytokines impliquées dans les hépatopathies alcooliques (d'après Lands, 1995)

ROS : espèces réactives de l'oxygène ; CH<sub>3</sub>-CHO : acétaldéhyde ; IL (1,6) : interleukine ; TNF : tumor necrosis factor ; PAF : platelet activating factor ; TGF : transforming growth factor ; LBP : lipopolysaccharide binding protein

De nombreux faits expérimentaux ont confirmé le rôle de l'endotoxine dans la genèse des lésions hépatiques liées à l'alcool. L'endotoxinémie est détectée fréquemment chez les patients consommateurs excessifs ayant des lésions histologiques du foie. La perméabilité intestinale au LPS est augmentée chez ces patients, en particulier dans le groupe ayant des lésions hépatiques, et chez les rats à partir de la quatrième semaine de traitement par l'alcool. L'administration aiguë d'alcool induit une augmentation de la concentration d'endotoxine dans la veine porte. Le traitement par antibiotiques ou l'ingestion de

lactobacilles réduisent le passage d'endotoxine dans la circulation splanchnique, ainsi que les lésions histologiques et l'activation des cellules de Kupffer. Il existe par ailleurs un effet synergique entre l'alcool et l'endotoxine.

Certaines cytokines libérées par les cellules de Kupffer, dont le TGF $\beta$ , exercent des effets fibrogéniques en agissant sur les cellules de Ito périsinusoïdales. L'activation de ces dernières s'accompagne de leur transformation en myofibroblastes, qui expriment à leur surface les récepteurs du PDGF (*platelet derived growth factor*) dont l'activation favorise la prolifération cellulaire. De plus le TGF $\beta$  stimule sa propre synthèse, ainsi que celle du procollagène et de la fibronectine. Les cellules de Ito développent donc une autoactivation progressive du processus fibrogénique. Par ailleurs, l'acétaldéhyde et les produits de la lipoperoxydation stimulent cette activité fibrogénique. La différenciation, la prolifération et l'activation des cellules de Ito participent ainsi au changement de la physiologie du foie. Une réduction de la sévérité des lésions d'inflammation et de fibrose peut être expérimentalement obtenue en administrant, au cours de l'alcoolisation, du chlorure de gadolinium, agent destructeur des cellules de Kupffer. Cette dernière observation supporte le rôle fondamental des cellules de Kupffer dans l'initiation et l'extension de la fibrose hépatique.

Dans l'activation des cellules de Kupffer interviennent également d'autres composés comme l'acétaldéhyde, les produits de la peroxydation lipidique, les cytokines inflammatoires, le facteur de transactivation NF $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*) et le fer. Il est essentiel de noter que ces facteurs d'activation se régulent mutuellement. Le facteur transcriptionnel NF $\kappa$ B, stimulateur puissant des régions promotrices des gènes des cytokines inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL6, IL8) et des molécules d'adhésion (ICAM-1 *intracellular cell adhesion molecule*, VCAM-1 *vascular cell adhesion molecule*, E-sélectine), est lui-même activé par le TNF $\alpha$ , l'acétaldéhyde, le fer et les espèces réactives de l'oxygène.

L'alcoolisation entraîne des altérations des fonctions de la mitochondrie qui augmentent sa susceptibilité aux signaux d'apoptose ou de nécrose initiés par le TNF $\alpha$ . Néanmoins, les effets du TNF $\alpha$  sur la cellule hépatique dépendent largement de la modulation des divers signaux libérés et de l'expression des facteurs de croissance dont la résultante peut être l'apoptose, la nécrose, la survie ou la prolifération cellulaire. Bien qu'un grand nombre d'études montrent que le TNF $\alpha$  joue un rôle pivot dans les hépatopathies alcooliques, d'autres facteurs agissent soit en synergie avec le TNF $\alpha$  pour exercer des effets cytotoxiques, soit atténuent ou neutralisent ses effets. Le répertoire des systèmes de protection n'est pas clairement caractérisé à l'heure actuelle. Une augmentation significative du TNF $\alpha$  sérique est observée, en particulier en cas de cirrhose et surtout d'hépatite alcoolique aiguë (HAA). La valeur pronostique du taux de TNF $\alpha$  dans les formes sévères d'HAA a été évaluée dans quatre études : un taux élevé serait prédictif du décès. Cependant, dans ces travaux, le taux de TNF $\alpha$  était corrélé à ceux de la bilirubine, de l'albumine et de la

créatinine, suggérant qu'il pourrait être un simple marqueur indirect de sévérité de l'HAA. La valeur pronostique indépendante du taux sérique de TNF $\alpha$  a été établie dans deux séries comportant un nombre restreint de malades. Le TNF $\alpha$  accroît l'expression des récepteurs de type  $\beta 2$  intégrines CD11a/CD18 et CD11b/CD18 à la surface des leucocytes, et celle des molécules d'adhésion ICAM1 (ligand membranaire des  $\beta 2$  intégrines) à la surface des hépatocytes en voie de souffrance. Au cours de la maladie alcoolique du foie, l'expression des molécules d'adhésion ICAM1 et des récepteurs de  $\beta 2$  intégrines augmente. Cette stimulation participe à la migration et à l'adhésion des neutrophiles au niveau d'hépatocytes en voie de nécrose.

Les différentes propriétés de l'IL8, notamment son action chimiotactique vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles, ont conduit à l'étude de cette cytokine au cours de la maladie alcoolique du foie. Les taux plasmatiques d'IL8 chez des malades atteints d'hépatite alcoolique aiguë sont au moins le double de ceux mesurés chez des patients atteints de cirrhose alcoolique non compliquée. Sous prednisolone, molécule utilisée dans les formes sévères d'HAA, les taux sériques moyens d'IL8 diminuent précocement.

Un défaut de sécrétion des cytokines anti-inflammatoires pourrait également être impliqué dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie. L'IL10 en particulier a été très étudiée, principalement du fait de ses propriétés inhibitrices sur les macrophages. Les monocytes de patients atteints de cirrhose alcoolique présentent un déficit de sécrétion de l'IL10 après stimulation *ex vivo* par le LPS. *In vitro*, l'administration d'anticorps anti-IL10 augmente la production de TNF $\alpha$  dans les cultures de monocytes de sujets sains, mais ne modifie pas significativement la production de TNF $\alpha$  des monocytes de patients cirrhotiques. L'IL10 inhibe donc le TNF $\alpha$  chez le sujet sain, alors qu'une sécrétion déficiente d'IL10 chez les cirrhotiques pourrait être impliquée dans la production excessive de TNF $\alpha$ . L'hépatite alcoolique aiguë sévère est elle aussi associée à un défaut de régulation anti-inflammatoire, comme le démontrent les taux élevés d'IL8 et de TNF $\alpha$  et faibles d'IL10. Dans le modèle du rat alcoolique, l'atteinte histologique sévère s'accompagne d'un déficit de production d'IL10 et d'une synthèse importante de TNF $\alpha$ . Dans ce modèle, l'administration d'anticorps anti-TNF $\alpha$  ou anti-CD18 entraîne une diminution des taux de transaminases et une amélioration des lésions hépatiques. De futurs essais thérapeutiques devront évaluer le bénéfice réel de l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires chez les malades atteints de formes sévères de maladie alcoolique du foie.

## **L'éthanol est neurotoxique, que la consommation soit aiguë ou chronique**

La neurotoxicité de l'éthanol peut être envisagée sous la forme de la toxicité fonctionnelle (ou effets aigus) résultant d'une prise unique, et de la toxicité

lésionnelle (ou effets chroniques) résultant d'une consommation prolongée. La toxicité fonctionnelle se traduit par un ensemble de troubles caractérisant l'intoxication alcoolique aiguë. Les modifications du comportement liées à la prise d'alcool varient en fonction de la dose ingérée : effet psychostimulant pour des alcoolémies inférieures ou égales à 0,50 g/l, effet sédatif au-delà. L'effet psychostimulant s'accompagne d'une désinhibition : les tâches cognitives sont exécutées plus rapidement et avec une sensation subjective de facilité, mais avec un taux d'erreurs accru. Cet effet désinhibiteur a en particulier pour conséquence une modification des comportements de prise de risques qui contribue largement à expliquer les dangers de l'alcool, non seulement lors de la conduite automobile, mais aussi lors de l'accomplissement de multiples tâches. Il a été montré que le cortex frontal, zone impliquée dans la réalisation des tâches cognitives, était particulièrement sensible aux effets de l'alcool, qui apparaissent de manière indiscutable pour des alcoolémies de l'ordre de 0,50 g/l, et probablement aussi pour des taux plus faibles. En fait, d'autres facteurs s'associent à l'alcoolémie pour modifier le comportement, notamment les circonstances de consommation et la variabilité individuelle.

À long terme, la consommation d'alcool entraîne des troubles qui, à l'inverse des effets aigus, ne sont pas liés au taux d'alcool dans le sang, et peuvent persister après le sevrage pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Certaines complications (vasculaires, traumatiques, métaboliques...) sont indirectes. D'autres résultent non pas de la prise d'alcool, mais du sevrage qui peut entraîner un délirium, des hallucinations et des crises comitiales (épileptiques).

Les neuropathies périphériques touchent essentiellement les membres inférieurs et le nerf optique, et ne sont que lentement régressives. Peu de progrès ont été fait au cours de ces dernières années quant à leur compréhension et à leur traitement. Parmi les atteintes du système nerveux central, certaines encéphalopathies peuvent survenir, mais de façon assez rare : maladie de Marchiafava-Bignami, myélinolyse centropontine, pseudopellagre. À l'exception de la myélinolyse centropontine due à des troubles du métabolisme du sodium, leur mécanisme reste incertain. Elles ne semblent pas spécifiques de l'intoxication alcoolique.

L'encéphalopathie de Wernicke, généralement suivie en l'absence de traitement d'un syndrome de Korsakoff, ainsi que les syndromes cérébelleux vermiens constituent des complications fréquentes de l'intoxication alcoolique. La reconnaissance initiale de l'encéphalopathie de Wernicke, associant un état confusional, une ophtalmoplégie et une ataxie, est importante car son évolution vers un syndrome de Korsakoff (amnésie antérograde, désorientation temporo-spatiale, fabulation, fausses reconnaissances) est grave, le déficit mnésique perturbant grandement la vie sociale du patient. Pourtant, le syndrome de Wernicke-Korsakoff peut être prévenu simplement par administration de thiamine.

Des troubles cognitifs de gravité moindre sont observés avec une très grande fréquence (plus de 50 % des cas) chez les patients alcoolodépendants. Ces troubles ont, eux aussi, un retentissement socioprofessionnel important et ne

sont que lentement réversibles. Ils affectent non seulement la mémoire, en particulier la mémoire visuelle, mais aussi les capacités visuomotrices et perceptives, ainsi que des fonctions plus élaborées telles que les praxies (adaptations des mouvements au but visé), l'abstraction ou les capacités d'élaboration. On a souligné l'analogie de ces troubles avec les atteintes frontales. Leur parenté avec le syndrome de Korsakoff a été discutée (théorie du continuum), cependant ces troubles paraissent relever d'un mécanisme différent.

Il n'existe pas de mécanisme unique expliquant la neurotoxicité de l'alcool. L'éthanol lui-même est neurotoxique, de multiples effets ont été décrits au niveau cellulaire. À fortes doses, l'alcool perturbe les systèmes de neurotransmission, inhibe les systèmes catécholaminergiques et les acides aminés excitateurs et stimule le système GABAergic. Au cours de l'intoxication alcoolique, un certain nombre de modifications s'observent en imagerie ou lors d'examens anatomo-pathologiques : une réduction de la substance blanche, en particulier au niveau du corps calleux, du cortex et du cervelet, qui est réversible ; une perte neuronale, présumée irréversible, prédominant au niveau du cortex préfrontal, de l'hypothalamus et du cervelet.

D'autres mécanismes, indirects, semblent également en cause. Toutefois, seul le déficit en thiamine au cours du syndrome de Wernicke-Korsakoff a pu être mis en évidence de façon certaine ; les lésions de la substance blanche observées au cours de ce syndrome touchent essentiellement les régions entourant le 3<sup>e</sup> ventricule, l'hippocampe et le thalamus. Il s'agit initialement de suffusions hémorragiques associées à une prolifération gliale. Des effets neurotoxiques pourraient également être liés à la répétition des syndromes de sevrage non traités, au cours desquels ont été impliqués des mécanismes d'excitotoxicité associée au glutamate. Les crises comitiales sont plus fréquentes chez les personnes ayant eu des syndromes de sevrage répétés.

Si les mécanismes de la neurotoxicité de l'alcool restent incertains et probablement multiples, les effets ne semblent être observés que chez des personnes ayant une consommation quotidienne supérieure aux limites conseillées par l'OMS (trois verres par jour chez les hommes). Cependant, il s'avère extrêmement difficile de fixer un seuil précis : rien n'indique, en effet, que celui-ci soit le même pour les différentes complications neurologiques liées à la consommation d'alcool.

Le potentiel addictif de l'éthanol, désormais bien établi, peut également être considéré comme un effet neurotoxique.

## **L'imagerie cérébrale révèle des anomalies anatomiques et fonctionnelles chez les consommateurs chroniques d'alcool**

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu au niveau cérébral par l'alcoolisation ont été étudiés par les méthodes d'imagerie de la morphologie et de l'activité fonctionnelle cérébrales.

Le scanner a permis de constater la présence d'une atrophie corticale globale et d'une dilatation ventriculaire chez les patients alcooliques chroniques, partiellement réversible après sevrage. Les corrélations avec les tests neuropsychologiques sont inconstantes. Le scanner a également révélé une atteinte plus spécifique du lobe frontal et des régions diencéphaliques, ces anomalies étant, elles, mieux corrélées aux déficits cognitifs. Les études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les sujets alcooliques chroniques suggèrent que l'eau cérébrale diminue lors de l'alcoolisation et augmente au moment du sevrage.

En imagerie fonctionnelle, une diminution du flux sanguin cérébral a été le plus souvent rapportée au niveau de la substance grise, plus rarement dans la substance blanche. Cette action sur la substance grise pourrait être liée aux effets neurotoxiques directs de l'alcool. Par ailleurs, l'étude de l'utilisation du glucose, reflétant l'activité fonctionnelle dans les différentes structures cérébrales, a montré une diminution d'activité au niveau de la région médiofrontale et du vermis cérébelleux corrélée à la gravité de l'atteinte neurologique. Des dysfonctionnements frontaux circonscrits pourraient toutefois apparaître même en l'absence de complications neurologiques. Il est possible que ces anomalies métaboliques soient liées aux troubles neuropsychologiques et comportementaux des patients alcooliques chroniques. Après 1 à 2 mois de sevrage, le métabolisme global de toutes les régions corticales, du cervelet, du thalamus et de l'hippocampe retourne à des valeurs similaires à la normale.

Des études ont permis de montrer une modification de l'activité neuronale chez les patients alcooliques, avec des altérations plus marquées dans certaines régions. Il semble que la voie dopaminergique pourrait être altérée dans l'intoxication alcoolique : une réduction de la liaison d'un ligand aux récepteurs dopaminergiques a ainsi été montrée expérimentalement. Une diminution de la capacité de liaison de la sérotonine, dépendante de la durée de l'intoxication, a également été mise en évidence chez des patients consommateurs excessifs d'alcool, en comparaison avec des sujets sains.

### **Le système nerveux central du fœtus est particulièrement sensible à la consommation maternelle d'alcool durant toute la grossesse**

L'alcool ingéré par la femme enceinte passe aisément la barrière placentaire et sa concentration s'équilibre rapidement entre la mère et l'enfant. Selon les modes de consommation de la mère, ses capacités métaboliques et la sensibilité individuelle du fœtus, les perturbations susceptibles d'être observées se traduisent par un continuum, allant de troubles comportementaux mineurs à des anomalies sévères du développement se manifestant par un « syndrome

d'alcoolisation foetale » (ou SAF, anciennement appelé syndrome d'alcoolisme foetal) caractérisé par une dysmorphie craniofaciale, un retard de croissance et des handicaps comportementaux et cognitifs.

Le développement de tous les organes peut être affecté par une exposition prénatale à l'alcool, mais le profil de développement du cerveau, qui se poursuit tout au long de la gestation puis après la naissance, fait du système nerveux central la principale cible des effets de l'alcool. À ce titre, la dysmorphie craniofaciale observée dans les conditions de SAF résulterait de malformations des structures primitives du cerveau, en particulier de la crête neurale, sous l'influence d'une exposition à l'alcool au cours du premier mois de grossesse. Au cours du deuxième trimestre, l'alcool modifie la capacité de réponse des cellules à des éléments de régulation tels que les facteurs de croissance, et altère la prolifération des neurones. Par son action sur les cellules guides que sont les cellules gliales radiaires, l'alcool perturbe également la migration des neurones, pour conduire à la présence de cellules ectopiques dans différentes régions corticales. Enfin, la phase de croissance cérébrale active qui a lieu pendant le troisième trimestre de grossesse se trouve perturbée par l'alcool qui détruit certains neurones, retarde la myélinisation et affecte les processus de formation des synapses.

Les études menées sur les modèles animaux, en particulier les rats, ont révélé une très bonne corrélation entre les atteintes anatomiques cérébrales et les déficits neurologiques observés sous l'influence d'une exposition *in utero* à l'alcool. En particulier, l'importance des lésions au niveau de l'hippocampe, la principale structure impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémoïsation, rend compte des problèmes cognitifs rencontrés chez les enfants dont la mère consommait de l'alcool pendant sa grossesse. De la même façon, le retard du développement moteur et les difficultés relatives à l'exécution de tâches motrices fines sont en accord avec la réduction de la taille et du nombre de cellules du cervelet qui sous-tend ce type de capacités.

De nombreux systèmes se sont avérés affectés par une exposition prénatale à l'alcool. Des neuromédiateurs comme le glutamate, le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) ou la dopamine jouent un rôle neurotrophique déterminant au cours du développement cérébral. Ils régulent la différenciation des cellules nerveuses et participent à la mise en place de réseaux neuronaux. Dans le cerveau du foetus exposé à l'alcool, l'ensemble de ces systèmes neuromédiateurs est perturbé, à la fois dans les aspects structuraux (récepteurs, sites de recapture...) et dans les propriétés fonctionnelles (modification de l'affinité des récepteurs, altération des systèmes de transduction du message synaptique...). Par ailleurs, il apparaît qu'une exposition précoce à l'alcool tendrait à déplacer la balance de la neurotransmission en réduisant les capacités excitatoires, principalement médiées par le système glutamatergique, au profit des systèmes inhibiteurs tels que ceux régulés par le GABA. À cet égard, un certain nombre de pertes cellulaires observées sous l'effet de l'alcool ont été attribuées à une stimulation inappropriée du programme physiologique de

suicide des cellules (apoptose), vraisemblablement à la suite d'un déficit fonctionnel des récepteurs du glutamate de type NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate).

Une exposition du fœtus à l'alcool est également susceptible d'entraver l'action des facteurs de croissance (comme les IGFs, *Insulin-like growth factors*) et des systèmes hormonaux qui influencent le développement du cerveau. Un rôle important a été attribué aux effets néfastes de l'alcool sur la disponibilité en acide rétinoïque qui, après fixation à ses récepteurs, intervient comme facteur de transcription régulant l'expression de nombreux gènes directement impliqués dans l'embryogenèse et la différenciation des cellules nerveuses.

De nombreux arguments sont en faveur de la participation du stress oxydant dans les effets délétères de l'alcool sur le développement cérébral, le tissu foetal étant particulièrement sensible à ce type d'agression. Enfin, les effets nocifs de l'alcool *in utero* sont susceptibles d'être exacerbés par des perturbations du statut nutritionnel de la mère consommatrice de boissons alcooliques, pouvant par exemple engendrer une réduction de l'apport en composés antioxydants.

L'analyse de la littérature fait donc clairement apparaître que les risques encourus par le fœtus consécutivement à la prise d'alcool au cours de la grossesse sont nombreux et particulièrement dommageables pour le développement du système nerveux central, lequel est majoritairement dépourvu de capacités réparatrices. Chez l'animal, les conséquences néfastes de l'exposition à l'alcool peuvent varier selon les modes d'alcoolisation maternelle. Toutefois, l'absorption d'alcool est délétère pendant toute la période gestationnelle et il n'a jamais été mis en évidence de dose seuil en deçà de laquelle les risques sur la descendance sont nuls.

## **La consommation d'alcool pendant la grossesse peut retentir sur le développement psychomoteur de l'enfant**

Le syndrome d'alcoolisation foetale (SAF) a été décrit pour la première fois en 1968. Le diagnostic est fondé sur une association de signes observés chez des enfants nés de mère consommatrice excessive d'alcool, qui peuvent être un retard de croissance pré- ou postnatal, des anomalies du système nerveux central : anomalies neurologiques, retard de développement intellectuel, problèmes de comportement, altérations des fonctions intellectuelles et/ou anomalies structurelles (telles qu'une microcéphalie (périmètre crânien < 3<sup>e</sup> percentile) ou des malformations du cerveau trouvées par l'imagerie ou à l'autopsie), un visage caractéristique, avec de petites anomalies craniofaciales dont des fentes palpébrales étroites, une face moyenne allongée, un philtrum long et aplati et une lèvre supérieure mince.

Il existe également une fréquence plus élevée d'autres malformations congénitales non spécifiques, en particulier anomalies cardiaques, du squelette et des tissus musculaires. Pour le devenir de ces enfants, le problème majeur est l'atteinte du système nerveux central. Près d'un enfant sur deux atteints de SAF a un retard mental ( $QI < 70$ ), et la plupart ont des problèmes d'apprentissage, de mémoire, d'attention ou de comportement.

Tous les enfants de femmes consommatrices excessives d'alcool ne sont pas atteints de SAF : des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux pourraient intervenir dans l'étiologie de ce syndrome. Il existe un continuum d'anomalies et certains enfants ayant eu une exposition pré-natale à l'alcool peuvent avoir des effets sur le système nerveux central en l'absence de modification faciale ou de retard de croissance du SAF.

L'incidence de ce syndrome (nombre de cas pour 1 000 naissances) est difficile à déterminer, en raison principalement de la difficulté du diagnostic fondé à la naissance sur les anomalies craniofaciales et le retard de croissance. Par ailleurs, les estimations diffèrent suivant les zones géographiques considérées et donc les niveaux de consommation d'alcool des femmes. L'incidence est estimée à 0,5-3,0 pour 1 000 naissances, avec des taux plus élevés dans certaines populations. Une étude effectuée à Roubaix entre 1986 et 1990 donne une incidence de 2,3 pour 1 000.

Il n'y a aucun doute sur le potentiel tératogène de l'alcool à forte dose. Les effets sur l'enfant de l'exposition à des doses plus faibles que celles conduisant à un syndrome d'alcoolisation fœtal sont moins bien appréhendés. Les femmes en âge de procréer consomment moins d'alcool que les hommes ; quand elles sont enceintes, la majorité des femmes diminuent leur consommation, généralement dès le premier trimestre de la grossesse. Dans l'enquête périnatale effectuée en 1995 auprès de l'ensemble des maternités françaises (échantillon représentatif), 5 % des femmes interrogées à la maternité déclaraient consommer au moins un verre par jour pendant la grossesse ; en 1998, ce pourcentage était de 3,9 %. De même, une étude effectuée à la maternité de Roubaix montre que la consommation déclarée a diminué chez les femmes enceintes : 15 % des femmes consommaient au moins 2 verres par jour en 1985-1986, contre 10 % en 1990-1991 et 4 % en 1992.

Une consommation excessive d'alcool affecte la fertilité des femmes. Chez l'homme et chez la femme, la consommation modérée d'alcool n'est pas associée à une diminution de la fertilité. Une augmentation de la mortalité périnatale ou de la prématurité a été observée dans certaines études pour des consommations d'environ deux verres/jour mais les facteurs de confusions ne sont pas toujours contrôlés. Le poids de naissance est plus faible en moyenne pour les enfants exposés *in utero* à des doses moyennes ou élevées d'alcool. Les résultats sont moins nets pour les expositions les plus faibles (en dessous de 2 verres/jour), certaines des études montrant des différences pour des consommations d'un verre/jour, mais d'autres n'observant pas d'effet en dessous d'une

consommation de 3 ou 4 verres/jour. Aucun seuil en deçà duquel il n'y aurait pas d'influence sur le poids de naissance n'a donc pu être déterminé.

Des études longitudinales ont effectué le suivi d'enfants exposés à des consommations variables pendant la grossesse : les enfants ont eu dans la petite enfance ou l'enfance un test de développement psychomoteur ou de QI (quotient intellectuel). Certains de ces travaux ont montré que les enfants exposés à l'alcool pendant la grossesse à des niveaux plus modérés que les enfants atteints de SAF ont des déficits intellectuels ou des troubles du comportement dans les mêmes domaines que ceux affectés par le SAF, mais atténus. Pour des consommations supérieures ou égales à 2 ou 3 verres/jour, une diminution du QI de l'ordre de 5 à 7 points chez l'enfant d'âge préscolaire ou scolaire a pu être mise en évidence. Une des études ayant suivi les enfants jusqu'à l'âge de 14 ans a montré les effets d'une telle consommation pendant la grossesse sur les compétences mnésiques et en arithmétique, ainsi que sur la capacité de lecture des enfants. On ne peut toutefois déduire qu'il existe un seuil d'effet sur les fonctions cognitives correspondant au niveau de consommation de 2 à 3 verres/jour. Pour des consommations plus faibles, seules des études portant sur un très grand nombre de sujets pourraient déterminer la présence ou l'absence d'éventuels effets. Des consommations excessives ponctuelles (au moins 5 verres à une occasion) pendant la grossesse ont également été reliées à des déficits intellectuels chez l'enfant. Ainsi, les études épidémiologiques révèlent des effets néfastes pour l'enfant dès une consommation de 2 verres/jour sur le poids de naissance et sur les fonctions cognitives, certaines études ayant mis en évidence une relation dose-effet. Il convient de rappeler qu'au vu des résultats des études expérimentales il n'est pas possible de démontrer l'existence d'une dose seuil en deçà de laquelle les risques pour la descendance de la consommation maternelle d'alcool pendant la gestation sont nuls.

### **L'hypothèse du rôle protecteur d'une consommation modérée d'alcool sur les fonctions cognitives de la personne âgée reste à démontrer**

Chez les personnes âgées, la démence, caractérisée par une détérioration des fonctions cognitives avec perte d'autonomie, est une affection fréquente qui touche 5 % des plus de 65 ans. Deux formes sont décrites, démence vasculaire ou démence dégénérative (maladie d'Alzheimer dans près de 70 % des cas).

Dans les premières études cas-témoins sur la maladie d'Alzheimer, les consommations d'alcool ont été étudiées au même titre que de nombreux autres facteurs de risque potentiels comme le tabac, les antécédents familiaux, l'éducation, les traumatismes crâniens ou l'exposition à l'aluminium. Une métaanalyse regroupant 11 de ces études ne montre aucun effet de la prise d'alcool sur le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, quel que soit le niveau de

consommation considéré (absence, léger, modéré, haut). Toutefois, les biais de recueil sont importants dans ces études cas-témoins où l'information sur la consommation d'alcool des cas ne peut être obtenue que grâce à un informant.

Seules deux études longitudinales ont porté sur les cas incidents de démence et de maladie d'Alzheimer. La première étude, américaine, ne trouve aucune association significative avec les niveaux de consommation, mais le nombre restreint de sujets (513) limite la puissance de cette étude. La deuxième enquête, française, portant sur 2 273 sujets des deux sexes suivis pendant 3 ans, rapporte un risque de démence significativement diminué (risque relatif = 0,19, avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,05-0,66) dans le groupe consommant 3 à 4 verres/jour, la référence étant les non-consommateurs (abstinent ou moins d'un verre par semaine). Des résultats similaires sont retrouvés si l'on ne considère que les cas de maladie d'Alzheimer. Aucune autre étude sur des cas incidents de démence n'a fait l'objet de publications à ce jour. Le risque d'un biais de publication (non publication de résultats négatifs, par exemple) ne peut être écarté.

Même si une détérioration cognitive n'est pas nécessairement suivie d'une évolution vers la démence, il est légitime d'examiner la relation entre consommation d'alcool et fonctions cognitives. Les résultats des analyses transversales sont globalement en faveur d'un effet protecteur de doses modérées d'alcool, qui n'est toutefois pas constamment retrouvé. Deux études longitudinales, dont l'étude française EVA (*Epidemiology of vascular aging*), ont montré une association entre une consommation d'alcool supérieure à 2 verres/jour et de bonnes performances cognitives, mais cette association n'est observée que chez les femmes. L'absence de relation chez les hommes ne peut pas être facilement expliquée, même si le rôle de facteurs individuels et environnementaux (métabolisme, statut hormonal, mode de vie...) pourrait être avancé. Chez les plus de 60 ans, la littérature permet donc de proposer, mais pas de confirmer, l'hypothèse d'un rôle protecteur de l'alcool à dose modérée sur les fonctions cognitives. Dans l'attente de publications sur les grandes cohortes en cours, il est prématuré de donner un poids important à cette hypothèse.

### **Une consommation modérée d'alcool est associée à une diminution du risque cardiovasculaire dans les études épidémiologiques**

Différentes études ont évalué les effets de la consommation d'alcool sur le risque de survenue d'une maladie coronaire. Une consommation modérée est associée à une diminution de l'ordre de 10 % à 50 % du risque de survenue de cardiopathie ischémique. Les données de dix études prospectives montrent que le risque décroît jusqu'à des consommations de l'ordre de 20 g/j pour les

hommes et jusqu'à 10 à 20 g/j pour les femmes. Pour des consommations supérieures, l'analyse ne permet pas d'établir de corrélation favorable entre consommation d'alcool et risque cardiovasculaire. Enfin, l'ensemble des données de la littérature montre que cet effet protecteur n'est pas relié à un type de boisson particulier. Par ailleurs, le comportement alimentaire pourrait intervenir dans cet effet protecteur.

La consommation d'alcool est associée à une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et à une augmentation du risque d'AVC hémorragique. Cet effet n'est pas non plus relié à un type de boisson particulier. Dans l'ensemble, l'augmentation du risque d'AVC hémorragique est supérieur à la diminution du risque d'AVC ischémique, ce qui conduit à une augmentation dose-dépendante du risque global d'AVC chez les consommateurs. Ce risque est particulièrement augmenté après une consommation excessive aiguë d'alcool.

Il existe très peu d'études prospectives portant sur l'effet de la consommation d'alcool sur le risque de survenue d'artériopathie des membres inférieurs. Une consommation modérée (jusqu'à 24 g/j) serait associée à un risque moindre, mais ces résultats doivent être confirmés. La myocardiopathie alcoolique résulte de l'association d'une insuffisance cardiaque avec une forte consommation d'alcool, et elle régresse habituellement au sevrage. La consommation d'alcool est également associée à une plus grande survenue de troubles du rythme cardiaque, notamment auriculaire, dont les mécanismes sont encore mal connus. Ces effets se manifestent essentiellement pour des consommations excessives et régressent au sevrage. Cependant, les consommateurs de plus de six verres/jour ont un risque de mort subite augmenté de 73 % par rapport aux non-consommateurs.

L'effet de la consommation d'alcool sur différents facteurs de risque cardiovasculaire a été largement exploré. On trouve ainsi une élévation dose-dépendante du taux des lipoprotéines de haute densité (HDL), facteur protecteur envers la maladie coronaire, tandis que le taux des lipoprotéines de faible densité (LDL), facteur favorisant le développement de l'athérosclérose, n'est pas ou peu modifié. Cet effet est également observé pour les apolipoprotéines des HDL. L'effet de l'alcool sur les paramètres lipidiques serait médié par l'inhibition d'une enzyme du catabolisme des HDL, la triglycéride lipase hépatique, et par une action sur la protéine de transfert des esters de cholestérol. Par ailleurs, le mode de consommation d'alcool influencerait également le profil lipidique : une consommation modérée et régulière augmenterait le taux de HDL, tandis qu'une consommation irrégulière et excessive serait associée à un profil lipidique défavorable. En revanche, le type de boisson ne semble pas avoir d'effet notable sur le profil lipidique.

La consommation d'alcool est associée à une diminution de plusieurs facteurs de l'hémostase impliqués dans la coagulation : aggrégation plaquettaire, taux de fibrinogène, d'antithrombine III, de facteur von Willebrand et de facteur VII (la relation négative entre facteur VII et consommation d'alcool n'a

toutefois pas toujours été retrouvée). La consommation d'alcool conduit également à l'augmentation de la concentration de l'activateur tissulaire du plasminogène, renforçant de ce fait les propriétés antithrombotiques de l'alcool.

La consommation régulière d'alcool est associée à une élévation progressive des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques dans les deux sexes, surtout au-delà de 20 g/j (environ 2 verres). Cet effet sur la tension artérielle a été observé dans la plupart des pays étudiés, dont la France. Ainsi, chez l'homme, la fréquence de l'hypertension augmente de 50 % quand la consommation est comprise entre 36 et 60 g/j, et double pour des consommations supérieures ; chez la femme, la prévalence de l'hypertension double pour des consommations de l'ordre de 36 g/j. Cet effet hypertenseur serait indépendant du type de boisson consommée. Contrairement à l'idée avancée par certains auteurs, il ne semble pas exister d'effet bénéfique net d'une consommation d'alcool de l'ordre de 1 verre/jour sur les chiffres tensionnels ; tout au plus peut-on indiquer que le risque d'hypertension pour une consommation inférieure à 20 g/j n'a pas été clairement démontré.

### **La consommation d'alcool est associée à une augmentation établie ou probable de certains cancers**

La relation entre alcool et cancer est mise en évidence dans la littérature scientifique depuis de nombreuses années. L'association entre consommation d'alcool et cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage) et du foie est considérée comme établie. Celle avec le cancer du sein et le cancer colorectal est quant à elle considérée comme probable. Enfin, la relation avec le cancer du poumon est considérée comme possible. La consommation d'alcool n'a certainement pas d'influence sur le cancer de la vessie, probablement pas sur le cancer de l'estomac ou du pancréas, et vraisemblablement pas sur le cancer de la prostate ou du rein. Seules sont considérées ici les localisations de cancer associées de façon établie ou probable à une consommation d'alcool.

La relation entre consommation d'alcool et risque de cancer de la bouche et du pharynx est très constante dans la littérature. Elle a été étudiée dans une vingtaine d'études cas-témoins et une dizaine d'études de cohorte. Dans la quasi-totalité des études, le risque est multiplié par un facteur 2 à 5. Certaines de ces études rapportent une estimation individuelle de la consommation d'alcool et des caractéristiques (tabagisme, alimentation par exemple) pouvant l'influencer ou être influencée par elle, et 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-buveurs et non-fumeurs, une consommation d'alcool supérieure à 45 g/j chez les non-fumeurs double le risque de cancer de la cavité

buccale et du pharynx, alors qu'une consommation élevée de tabac ( $> 40$  cigarettes/j) et d'alcool ( $> 45$  g/j) multiplie le risque par 15.

Toutes les études épidémiologiques conduites depuis les années cinquante concluent à une augmentation du risque de cancer du larynx en relation avec la consommation d'alcool. Plusieurs études ont montré une relation dose-effet. Le niveau de risque varie selon les études de 1,4 à 5,4 chez les sujets à forte consommation, par rapport aux sujets à consommation faible. Dans ces études, le risque de cancer du larynx ne dépend pas du type de boisson consommée. Une grande étude multicentrique, effectuée en Italie, en Espagne et en France, a permis d'analyser l'effet de la consommation d'alcool 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 la région de l'hypo- et de l'épipharynx (risque atteignant 10,2).

Les résultats des études épidémiologiques quant au risque de cancer de l'œsophage sont très homogènes : le risque de cancer de l'œsophage lié à la consommation de boissons alcooliques augmente, entre 2 et 6 fois dans la plupart des enquêtes. La consommation de tabac n'a pas systématiquement été prise en compte. La plupart des études ont été conduites dans des régions où la consommation d'alcool est habituelle. En France, la relation dose-effet et l'interaction avec le tabac ont été étudiées en Ille-et-Vilaine et dans le Calvados. 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'œsophage. Par rapport aux fumeurs et aux buveurs modérés (moins de 9 cigarettes/jour, moins de 39 g d'éthanol/j), la consommation élevée d'alcool entraîne une augmentation du risque beaucoup plus importante (RR = 37) que la consommation élevée de tabac (RR = 5). Le risque pour les sujets qui boivent et fument beaucoup ( $> 20$  cigarettes/j et  $> 80$  g d'éthanol/j) est très élevé (RR = 44).

Chez les consommateurs excessifs d'alcool, le carcinome hépatocellulaire ne survient que chez les patients ayant développé une cirrhose alcoolique. Quand

la cirrhose est constituée, la probabilité de développer un carcinome hépatocellulaire à 5 ans a été évaluée à 15-20 %. Chez les patients ayant une cirrhose alcoolique, le sexe masculin, un taux sérique d'alphafetoprotéine supérieur à 15 ng/ml et la présence de marqueurs sérologiques d'une infection par les virus des hépatites B ou C sont des variables associées à un risque élevé de développer un carcinome hépatocellulaire.

Une quarantaine d'études cas-témoins et plus de dix études de cohorte ont documenté le risque de cancer du sein lié à une consommation excessive d'alcool. Par ailleurs, trois métaanalyses ont été effectuées sur cette relation. Malgré quelques variabilités dans leurs résultats, l'ensemble de ces travaux indique un accroissement du risque de cancer du sein avec la consommation de boissons alcooliques. Les niveaux de risque atteints sont toutefois modérés, avec une augmentation de l'ordre de 10 % par dose de 10 g d'éthanol consommé. Le type d'alcool consommé ne semble pas jouer. Des études complémentaires, de types expérimental, biologique et épidémiologique sont nécessaires pour expliquer les mécanismes sous-tendant cette relation et explorer d'éventuelles interactions, en particulier avec le statut hormonal et l'alimentation. Certaines études semblent en effet montrer un effet variable de l'alcool selon qu'il est associé à la prise de traitements hormonaux substitutifs, la conjugaison des deux augmentant le risque, et selon le caractère hormono-dépendant de la tumeur ; par ailleurs, une consommation suffisante de folates pourrait pour certains réduire l'excès de risque de cancer du sein lié à l'alcool.

Plusieurs études cas-témoins et de cohorte ont été publiées sur la relation entre consommation d'alcool et cancer colorectal ou polypes adénomateux (considérés comme des lésions précancéreuses). Dans l'ensemble, leurs résultats sont hétérogènes, que les auteurs aient ou non analysé les résultats par sexe ou localisation du cancer (côlon ou rectum). Le niveau de risque lié à une consommation de plus de 30 g/j d'éthanol varie, dans les enquêtes de cohorte, de 1,5 à 2, mais, dans certaines d'entre elles, la consommation d'alcool diminue le risque. Certaines études ont observé une augmentation du risque liée à la consommation de bière. La prise en compte de facteurs d'ajustement est importante. Dans le cas particulier du cancer colorectal, il s'agit surtout des facteurs nutritionnels, la façon de s'alimenter variant beaucoup avec la consommation d'alcool.

Parmi les mécanismes impliqués dans le développement de cancers figurent l'effet de l'éthanol en tant que solvant de substances cancérogènes, l'induction des enzymes microsomaux (cytochromes P450), la défaillance du système immunitaire et la production de radicaux libres. L'intervention de ces derniers a été montrée dans une étude au cours de laquelle l'administration chronique d'éthanol après celle de N-nitrosométhylbenzylamine, un puissant agent cancérogène, augmente l'incidence des tumeurs de l'œsophage. Par ailleurs, l'administration d'éthanol à des concentrations de 5 % à 25 % augmente la pénétration dans la muqueuse orale d'agents cancérogènes spécifiques du

tabac. De plus, l'éthanol augmente la prolifération et diminue la différenciation des cellules néoplasiques intramucosales de carcinomes de la tête et du cou. Le CYP2E1 pourrait également provoquer l'activation d'un certain nombre de procarcinogènes en carcinogènes (nitrosamines...).

Concernant le risque de cancer du sein, outre ses effets sur l'initiation et la promotion de la cancérogenèse liée à des inducteurs chimiques des tumeurs mammaires, l'éthanol augmente la migration et l'invasion des cellules cancéreuses du sein. Il apparaît donc que l'alcool représente non seulement un facteur de risque de la carcinogenèse mais favorise l'invasion du cancer du sein et les métastases. Le mécanisme le plus souvent invoqué est la modification du métabolisme hépatique dû à l'éthanol, induisant une augmentation des taux d'hormones circulantes.

### **Le développement des maladies liées à l'alcool est en partie soumis à une susceptibilité génétique individuelle**

Une susceptibilité individuelle aux effets de l'alcool peut prendre son origine dans l'existence d'un polymorphisme des enzymes du métabolisme. Dans la famille polygénique de l'alcool déshydrogénase, les gènes ADH2 et ADH3 sont polymorphes. Les allèles ADH2\*1, ADH2\*2 et ADH2\*3 codent respectivement pour les sous-unités  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  et  $\beta 3$  de l'enzyme dimérique. Bien que différant par un seul acide aminé, ces isoenzymes ont des propriétés catalytiques tout à fait distinctes. Les allèles ADH3\*1 et ADH3\*2 codent respectivement pour les sous-unités  $\gamma 1$  et  $\gamma 2$  différentes en termes d'activité. La fréquence de ces différents allèles diffère selon les ethnies. Chez les Caucasoïdes et les Afro-Américains, on rencontre essentiellement les allèles ADH2\*1 qui codent pour une enzyme ayant une forte affinité pour l'alcool mais une faible activité enzymatique. Chez les Asiatiques, ce sont les allèles ADH2\*2 qui sont les plus fréquents et qui expriment une enzyme ayant une forte activité mais une faible affinité. Ces sujets semblent avoir un risque diminué de consommation excessive d'alcool. Bien que les polymorphismes ADH2\*2 et ADH3\*1 soient liés, aucune influence de l'allèle ADH3\*1 n'a été montrée sur l'importance de la consommation d'alcool. Les sujets qui possèdent les allèles ADH2\*3 (15 % des Afro-Américains) devraient métaboliser l'alcool beaucoup plus rapidement que les autres, mais l'augmentation constatée n'est que de 20 %. En effet, des facteurs tels que la vitesse de régénération du NAD<sup>+</sup> (cofacteur de l'ADH et de l'ALDH) ou l'accumulation d'acétaldéhyde sont limitants pour la vitesse de la réaction enzymatique.

Un polymorphisme génétique a été mis en évidence au niveau du gène de l'ALDH2. L'allèle ALDH2\*1 code pour une enzyme très active, présente chez tous les Caucasoïdes alors que l'ALDH2\*2 code pour une enzyme inactive qui est présente chez 50 % des Asiatiques. La conséquence de cette ALDH inactive est une accumulation d'acétaldéhyde associée à un flush facial et à des

**Fréquence (%) des allèles de l'ADH selon les ethnies (d'après Bosron et Li, 1987)**

	ADH 2-1	ADH 2-2	ADH 2-3	ADH 3-1	ADH 3-2
Caucasoïdes	> 85	< 15	0	60	40
Asiatiques	15	85	0	95	5
Afro-Américains	85	0	15	85	15

signes d'intolérance à l'alcool (effet « antabuse »). La présence de l'allèle *ALDH2\*2* se révèle être, par un effet dissuasif, protecteur contre la consommation excessive d'alcool. En revanche, chez les individus qui boivent malgré ce déficit génétique, les conséquences d'une consommation excessive d'alcool sont plus dommageables.

Plusieurs polymorphismes génétiques ont été décrits pour le *CYP2E1*. Le site de restriction *Rsa I* (partie 5'-régulatrice du gène) permet de caractériser les allèles c1 (commun) et c2 (muté). Cette mutation augmente le taux de transcription du gène *in vitro* mais des résultats contradictoires concernant l'expression ou l'activité de l'enzyme ont été obtenus *in vivo*. Le site *Dra I* (intron 6), partiellement lié au site *RsaI*, permet de caractériser les allèles D et C. La fréquence des allèles mutés du gène du *CYP2E1* est relativement faible chez les Caucasoïdes (2 % à 8 %) comparativement aux Asiatiques (23 % à 28 %).

Le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme de l'éthanol peut donc avoir des conséquences sur les maladies liées à une consommation excessive d'alcool. La présence de l'allèle *ADH2\*2* (essentiellement dans les populations asiatiques) semble associée à une augmentation du risque de cirrhose. Les allèles *ALDH2\*1* et *ADH2\*1* sont plus fréquemment retrouvés chez les patients avec cirrhose alcoolique comparés à des témoins non consommateurs. Les travaux récents n'indiquent pas d'association significative entre le polymorphisme *RsaI* du *CYP2E1* et les hépatopathies liées à l'alcool. Enfin, des polymorphismes concernant différentes cytokines pro- ou anti-inflammatoires (*TNFα*, *IL10*, antagoniste du récepteur *IL1*) pourraient être associés à certains types de maladies hépatiques alcooliques.

De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche des interactions entre un polymorphisme génétique et la survenue de cancers liés à l'alcool. La présence (essentiellement dans les populations asiatiques) de l'allèle *ALDH2\*2* est liée à une augmentation du risque de tous les cancers, en particulier des voies aérodigestives supérieures.

Dans les populations asiatiques, l'*ADH2\*1* augmente également le risque de cancer des voies aérodigestives supérieures, surtout en interaction avec l'*ALDH2\*2*. Ce polymorphisme entraînant un métabolisme plus lent de l'alcool pourrait ainsi « atténuer » les effets à court terme indésirables de

### **Effets du génotype *ALDH2\*1/2\*2* sur le risque de cancer chez des consommateurs excessifs japonais**

Type de cancer	Odds ratios (intervalles de confiance)
Tous	5,4 (3,5-8,4)
Cavité orale	18,5 (7,7-44,4)
Œsophage	13,5 (8,1-22,6)
Multiples	21,0 (6,9-64,5)
Multiples de l'œsophage	54,2 (11,5-255,2)

l'*ALDH2\*2* (effet antabuse) et favoriser la consommation d'alcool. Le risque de cancer de l'oropharynx pourrait être plus élevé chez les sujets associant une consommation excessive d'alcool et un allèle rare de CYP2E1. Par ailleurs, des associations ont été décrites, de manière inconstante ou faible, entre certains variants génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (glutathion S-transférases - GST, N-acétyl transférase 2) et les cancers des voies aérodigestives supérieures dans des populations asiatiques, mais pas en Europe. Dans le cancer du sein, des interactions entre la consommation d'alcool et des polymorphismes ont été observées chez les Asiatiques (allèles nuls *GSTM1* et *GSTT1*) et chez les Caucasoïdes (*ADH3\*1-1*). Avant la ménopause, le risque lié à ces génotypes fonctionnels est plus élevé chez les plus grandes consommatrices.

### **Pathologies liées à une consommation excessive d'alcool influencées par un polymorphisme génétique**

Pathologies	Polymorphismes génétiques	
	Risque augmenté	Risque diminué
Cirrhose	<i>ADH2*2</i>	
Autres hépatopathies alcooliques	TNF $\alpha$ , IL10, récepteur à l'IL1	
Cancer des VADS	<i>ALDH2*2, ADH2*1, CYP2E1, GST<math>^1</math>, NAT<math>^1</math></i>	
Cancer du sein	<i>GSTT et GSTM nul<math>^1</math>, ADH3*1-1<math>^2</math></i>	
Maladie coronaire		CETP <i>Taq1 B2B2, ADH3*2-2</i>

<sup>1</sup> : dans les populations asiatiques ; <sup>2</sup> : dans les populations caucasoïdes

Enfin, des travaux récents ont examiné la baisse du risque de maladie coronaire associée à une consommation modérée d'alcool en fonction du polymorphisme *ADH3*. La consommation modérée d'alcool est associée à un risque réduit d'infarctus quel que soit le génotype *ADH3*, mais l'association est la plus forte pour les hommes homozygotes *ADH3\*2-2* qui consomment au moins un verre d'alcool par jour. Ces hommes ont des taux plus élevés de

HDL-cholestérol. Ce résultat est compatible avec l'hypothèse qu'une élimination plus lente de l'alcool accentue l'effet bénéfique cardiovasculaire. Par ailleurs, la protection par l'alcool du risque cardiovasculaire est également liée au génotype *Taq 1 B2B2* de la CETP (*cholesteryl ester transfer protein*), polymorphisme associé à une augmentation de la concentration de HDL-cholestérol. Cet effet protecteur provient dans les deux cas d'une interaction avec l'éthanol.

## Les effets de la consommation d'alcool interagissent avec le statut nutritionnel

Le statut nutritionnel est influencé par la consommation d'alcool. Il peut s'agir d'un effet direct, par substitution de la prise alimentaire par l'ingestion d'alcool, ou d'un effet indirect, par malabsorption liée aux pathologies. Lorsque la consommation d'alcool reste modérée, les calories alcooliques s'ajoutent à l'apport énergétique total. En revanche, quand la consommation s'élève, l'alcool se substitue partiellement aux apports glucidiques, puis on observe une baisse des apports en protéines, lipides et vitamines A, C et B (thiamine surtout), qui peuvent devenir inférieurs aux apports recommandés. Le calcium, le fer et les fibres diminuent également. Cependant, l'état nutritionnel des sujets consommant de l'alcool montre une large variabilité qui reflète en grande partie les différences dans leur alimentation. Ainsi, on peut couramment retrouver des patients consommateurs excessifs ayant un apport calorique normal.

Les carences nutritionnelles majorent les effets de l'alcool et la consommation d'alcool affecte le métabolisme des nutriments. Une malnutrition protéique diminue la sécrétion des lipoprotéines, ce qui potentialise le stockage hépatique des lipides sous l'effet direct de l'alcool. À consommation égale d'alcool, les patients malnutris ont un pic d'alcoolémie plus élevé, plus étalé dans le temps que les individus correctement nourris. Chez les plus dénutris des sujets alcooliques chroniques hospitalisés, des atrophies de la fibre musculaire visibles à la biopsie peuvent se manifester.

Les sujets alcooliques dénutris absorbent moins bien l'acide folique que des sujets contrôles mieux nourris, sans que les raisons de cette différence soient très claires. L'alcool augmente par ailleurs les conséquences d'une carence en folates, en accélérant la survenue d'une anémie mégaloblastique et en diminuant la réponse au traitement par l'acide folique chez les sujets carencés. La malnutrition contribue par ailleurs au déficit hépatique en vitamine A dans la maladie alcoolique du foie, déficit apparaissant toutefois également chez des patients apparemment bien nourris. L'alcool potentialise les effets d'un déficit en vitamine A sur la carcinogenèse. Paradoxalement, l'hypervitaminose A est également toxique (cancer, malformations foetales, hépatotoxicité) et pourrait être aggravée par l'alcool, comme cela a été montré chez l'animal.

Dans la population générale, la consommation d'alcool est associée positivement au poids chez les hommes, mais de façon moins significative qu'attendu compte tenu de l'apport énergétique de cette molécule (7 kCal/g). Chez les femmes, la consommation d'alcool est associée à une perte de poids. Plusieurs raisons justifiaient pourtant une prise de poids : l'énergie apportée par l'alcool s'ajoute à celle provenant des autres nutriments, au moins jusqu'à un certain niveau de consommation ; une prise d'alcool (par exemple un apéritif) précédant un repas stimule la prise alimentaire ; la perte énergétique par thermogenèse induite par l'alcool n'est que de 15 % ; enfin, l'alcool inhibe l'oxydation des lipides, qui sont alors plus facilement stockés dans le tissu adipeux. En revanche, l'augmentation par l'alcool de la sensibilité à l'insuline provoquerait, en diminuant l'insulinémie, une baisse du stockage des acides gras par le tissu adipeux. Ainsi, une étude américaine observe une diminution de 40 % du risque de diabète insulinodépendant chez les femmes consommant deux verres par jour, après ajustement sur l'indice de masse corporelle. La consommation d'alcool, accompagnant la sédentarité et une alimentation riche en lipides, favorise l'obésité abdominale. Cependant, le mode de consommation semble jouer un rôle sur l'adiposité : à consommation totale égale, des consommateurs réguliers (quotidiens) sont plus minces que des consommateurs non quotidiens.

Dans les études d'intervention, les sujets en surpoids utilisent plus efficacement les calories alcooliques : ils augmentent leur poids alors que les sujets minces ont tendance à en perdre. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse de la sensibilité à l'insuline : en effet, chez les sujets obèses, résistants à l'insuline, l'effet sensibilisateur de l'alcool pourrait être inhibé ou négligeable. De même, chez ces sujets en surpoids, l'absence d'effet bénéfique de l'alcool sur le HDL – cholestérol (HDL-C) peut être mise en relation avec leur insulino-résistance.

### **L'effet de l'alcool sur la mortalité globale et cardiovasculaire varie en fonction des niveaux de consommation**

Il est admis depuis longtemps que l'alcool consommé de manière excessive peut être responsable de décès par intoxication, accidents ou violence, et que l'usage sur le long terme entraîne l'augmentation de l'incidence de cirrhose et de certains types de cancers (langue, œsophage, pharynx, foie et probablement du sein chez la femme). Plus récemment, l'hypothèse selon laquelle une consommation faible ou modérée pourrait réduire le risque de maladie ischémique cardiaque a été confortée par plusieurs études prospectives.

Dans la cohorte des médecins anglais (plus de 10 000 sujets nés entre 1900 et 1930), les décès de 1978 à 1993 ont été mis en relation avec les déclarations de

consommation d'alcool effectuées en 1978. Parmi ces sujets âgés ou moyennement âgés, la consommation de 10 à 20 g/j est associée avec une mortalité toutes causes confondues plus basse que chez les non-consommateurs ou pour une consommation plus importante. Au-delà de 30 g/j, la consommation est associée à une augmentation de mortalité.

Dans une cohorte américaine (490 000 hommes et femmes de 56 ans d'âge moyen), les 46 000 décès survenus durant les 9 années de suivi ont été mis en relation avec les déclarations concernant la consommation de tabac et d'alcool en 1982. Après ajustement sur les autres facteurs de risque, la mortalité pour le cancer du sein est 30 % plus élevée chez les femmes rapportant une consommation d'au moins un verre par jour par rapport aux non-consommatrices. Les taux de mortalité pour causes cardiovasculaires sont 30 % à 40 % plus bas parmi les hommes et les femmes rapportant une consommation supérieure à 10 g/j que chez les non-consommateurs ; cependant, la relation avec le niveau de consommation est faible. Les taux de mortalité globale sont les plus faibles chez les hommes et les femmes indiquant une consommation de 10 g/j. La mortalité toutes causes confondues augmente avec une consommation plus élevée, en particulier chez les sujets de moins de 60 ans ayant un risque plus faible de maladie cardiovasculaire. La consommation d'alcool est associée à une faible réduction de la mortalité toutes causes entre 35 et 69 ans, alors que le tabagisme double ce risque.

En France, une cohorte prospective (plus de 30 000 hommes de 40 à 60 ans) de la région de l'Est a été suivie pendant 12 à 18 ans. Une consommation modérée de vin ou de bière est associée à un risque plus faible de maladie cardiovasculaire. Pour la mortalité toutes causes confondues, seule la consommation quotidienne de 22-32 g d'alcool sous forme de vin est associée à un risque plus faible de mortalité.

La plupart des études ont été menées chez les hommes et les effets bénéfiques apparents ne sont observés que pour des âges supérieurs à 40 ans. Il n'y a donc pas ou peu d'évidence pour une réduction de la mortalité cardiovasculaire pour des consommations faibles ou modérées chez les sujets avant 40 ans. Cependant, étant donné la faible incidence des maladies cardiovasculaires chez les personnes jeunes, il semble difficile de détecter un effet protecteur de l'alcool dans cette population, sauf dans des études à très grands effectifs. Dans les quelques études menées chez la femme, l'effet bénéfique (réduction de 40 % de maladie coronaire) est trouvé pour une consommation de moins de 20 g/j (10-90 g par semaine). Ceci est particulièrement observé après l'âge de 50 ans.

Dans ces études, de nombreux facteurs influencent les résultats : par exemple, le groupe de référence de non-consommateurs peut inclure des ex-consommateurs ou des sujets à risque élevé de maladie cardiovasculaire. Le changement d'habitude de consommation peut également biaiser les résultats : on constate généralement une diminution de la consommation avec le

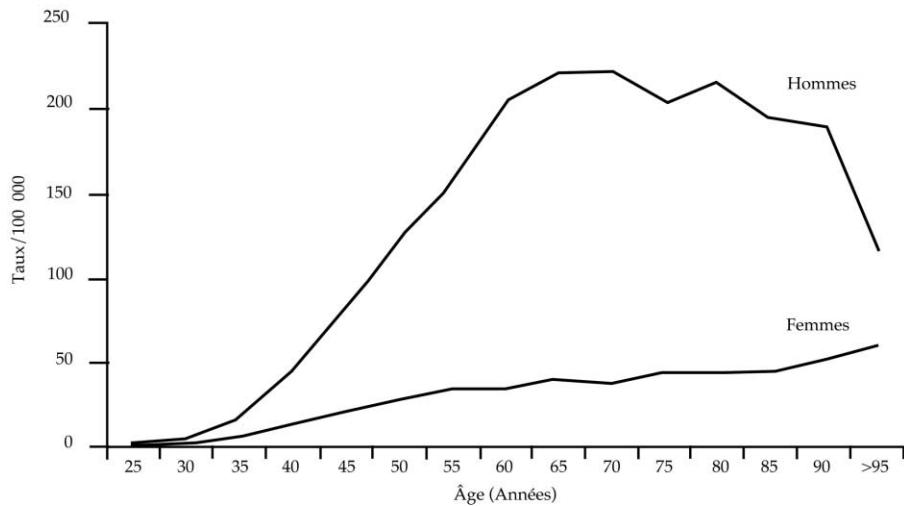
vieillissement. La variation dans le temps peut augmenter la force de l'association entre les consommateurs légers et la réduction des événements cardiovasculaires. On ne peut ignorer d'autre part que des facteurs confondants existent : les effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire pourraient ne pas être dus à un effet direct, mais liés à la classe sociale, au statut tabagique, à l'activité physique ou au type de personnalité. Les études récentes ont essayé d'ajuster sur ces facteurs ou de les prendre en considération en stratifiant par groupes. L'ajustement ne semble pas modifier le bénéfice retrouvé.

Le fait qu'un type de boisson (vin, bière ou spiritueux) pourrait être plus « protecteur » vis-à-vis du risque cardiovasculaire que les deux autres est toujours une question débattue. L'ensemble des études cas-contrôles et des études prospectives menées dans différentes régions du monde ne montre pas de type de boisson plus cardioprotecteur que les deux autres. La conclusion des auteurs est que le risque plus faible de mortalité, ainsi que l'effet bénéfique sur la morbidité cardiovasculaire pourraient être attribués à l'éthanol lui-même.

Les études géographiques (ou écologiques), ayant rapporté le taux de mortalité d'un pays à la consommation moyenne de différentes boissons alcooliques par habitant (*per capita*), tendent à trouver une diminution du risque cardiovasculaire plus importante en cas de consommation de vin (par rapport à la bière et aux spiritueux). Trois études prospectives ayant abordé cet aspect, dont une en France, apportent des résultats allant à l'appui de cette observation, mais les auteurs reconnaissent qu'une grande majorité des individus consomme plusieurs types de boissons. Il reste que le plus grand nombre des études prospectives trouvent que vin, bière et spiritueux montrent un effet protecteur équivalent, les différences parfois observées entre les divers types de boissons alcooliques relevant vraisemblablement de différences dans les caractéristiques des cohortes. Une part des effets protecteurs rapportés chez les consommateurs de vin pourrait ainsi être reliée au style de vie ou au régime alimentaire.

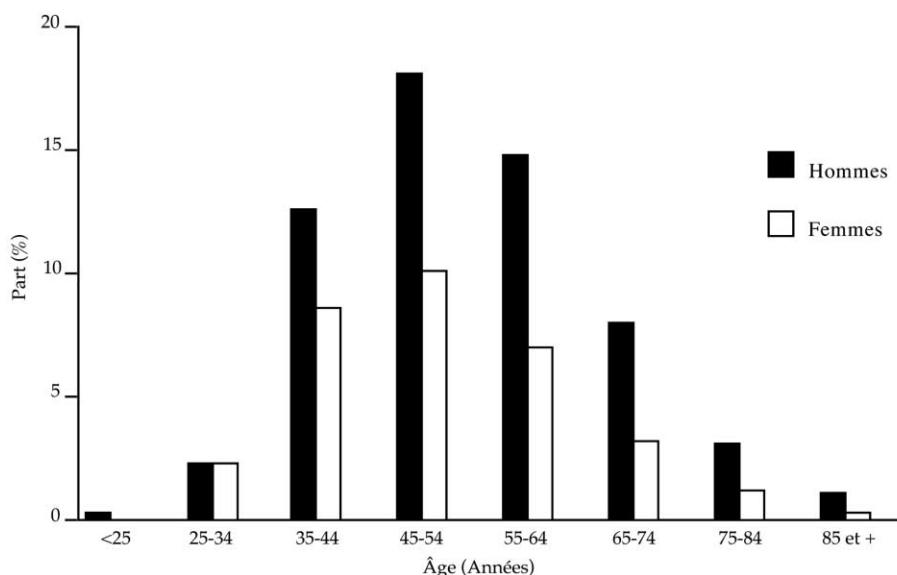
## **La mortalité globale liée à une consommation chronique d'alcool est élevée en France pour les populations de plus de 35 ans**

À côté des morts violentes (accidents, suicides...), l'alcool représentait en France en 1998 la cause de 4,3 % de l'ensemble des décès, soit 23 000 décès : 51 % par cancers des voies aérodigestives supérieures, 38 % par cirrhoses et 11 % par « alcoolodépendance » (terme appartenant à la nomenclature utilisée dans la rédaction des certificats de décès). Ces décès directement dus à l'alcool se situaient en nombre au même niveau que le cancer du poumon, et étaient inférieurs aux décès par cardiopathie ischémique (45 000) ou par maladie vasculaire cérébrale (42 000). La mortalité est cinq fois plus élevée



**Mortalité\* liée à l'imprégnation éthylique chronique selon le sexe et l'âge (France, 1998)**

\* taux de décès pour 100 000 ; population de référence : recensement de 1990, deux sexes



**Part (en %) des décès dus à l'imprégnation éthylique chronique dans la mortalité (hors morts violentes) selon l'âge et le sexe (France, 1998)**

chez les hommes que chez les femmes. Toutefois, la mortalité par cirrhose est proportionnellement plus élevée chez les femmes, confirmant la susceptibilité féminine à cette pathologie.

## Alcool – Effets sur la santé

---

La part des décès dus à l'imprégnation éthylique chronique varie selon les tranches d'âge chez les hommes et les femmes. Elle est maximale pour la tranche d'âge 45-54 ans. La mortalité due à l'alcoolisation a diminué entre 1980 et 1998 de 44 % chez les hommes et de 40 % chez les femmes. Alors que la mortalité toutes causes à l'âge actif est trois fois plus élevée chez les ouvriers et employés que chez les cadres supérieurs et les professions libérales, la mortalité due à l'alcoolisation est dix fois supérieure dans la première catégorie.

---

## Recommandations

La synthèse effectuée à partir de l'analyse critique de la littérature a permis d'identifier les effets de l'exposition à l'alcool au niveau des différents organes, son rôle dans le développement de diverses affections (maladies cardiovasculaires, cancers, cirrhose du foie, anomalies fœtales...) et les avancées réalisées dans la compréhension des mécanismes d'apparition de ces pathologies.

Si les études épidémiologiques récentes ont révélé une association entre la consommation d'alcool et une diminution du risque de maladie coronaire, cause courante de mortalité dans les pays développés, il reste à établir si cette association relève de la seule consommation d'alcool ou de facteurs additionnels tels que le style de vie, et à comprendre les mécanismes biologiques d'un tel effet.

Ainsi, certains travaux ont montré qu'une consommation même modérée d'alcool était un facteur de maladie et de surmortalité, alors que d'autres ont montré qu'elle pouvait être coronaroprotectrice. Mais la notion de « consommation modérée » d'alcool fluctue selon les auteurs. Il est donc nécessaire de retenir la consommation en grammes d'alcool par unité de temps pour comparer les études entre elles.

Les travaux analysés ne permettent pas d'établir de doses-seuils précises pour les effets de l'alcool, vraisemblablement parce qu'il existe un continuum dans l'apparition des différentes pathologies en fonction du niveau de consommation. De plus, l'absence d'un outil fiable de mesure de la consommation réelle d'alcool est un obstacle à la recherche de ces seuils. La mise au point d'un tel outil permettrait de réelles avancées dans la connaissance du type de relation entre l'alcool et la santé (effet-seuil, relation dose-effet).

Il n'est pas possible de concevoir une recommandation de consommation minimale (ou optimale) pour la population en général. En effet, la consommation à risque est différente chez les hommes et les femmes et dépend de la corpulence, de l'âge et des facteurs de risques associés. Il existe des différences individuelles dans les effets tenant aux modes de consommation, à l'environnement alimentaire et à la prédisposition génétique. Dans les campagnes d'information et de prévention, ces différentes situations doivent être envisagées et les messages adaptés en conséquence.

## Informer et prévenir

### METTRE EN PLACE DES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION QUI TIENNENT COMPTE DES DIFFÉRENCES DE TOXICITÉ DE L'ALCOOL CHEZ L'HOMME ET LA FEMME

La mortalité liée à la consommation chronique d'alcool est plus importante chez les hommes que chez les femmes : les hommes meurent 5 fois plus que les femmes. En 1998, le taux de mortalité à l'âge de 65 ans était de 220 pour 100 000 chez l'homme et de 40 pour 100 000 chez la femme ; entre 45 à 54 ans, la part de décès dus à la consommation d'alcool parmi la mortalité globale était, la même année, de 18 % chez l'homme et de 10 % chez la femme.

Les femmes ont un risque de développer une cirrhose pour un niveau de consommation plus faible que les hommes : le risque de survenue d'une maladie alcoolique du foie, chez un individu indemne de toute pathologie, devient significatif (risque relatif multiplié par 3) dès un niveau de consommation de 50 g par jour chez l'homme et de 30 g chez la femme. La durée d'exposition qui doit être prise également en considération semble plus courte chez la femme.

Les femmes ont un risque probable de développer un cancer du sein pour des consommations relativement faibles : à partir de 10 g/j, une métaanalyse signale une augmentation du risque de 10 % pour une augmentation de consommation de 10 g/j.

Chez les femmes, la protection conférée par la consommation d'alcool envers la maladie cardiovasculaire se manifeste pour des consommations plus faibles que chez les hommes. Le risque de mortalité cardiovasculaire diminue de 40 % à 50 % pour des consommations de 10-40 g/j chez les hommes et de 2-20 g/j chez les femmes d'après l'ensemble des études.

Chez les femmes, les seuils sont plus faibles pour les risques comme pour les effets protecteurs probablement en raison d'une alcoolémie plus élevée pour une même quantité consommée : l'alcool ingéré se distribue chez la femme dans un volume d'eau libre plus réduit que chez l'homme (0,50 l/kg et 0,65 l/kg respectivement), et le métabolisme de premier passage semble diminué chez la femme. Par ailleurs, les effets de l'alcool pourraient être différents selon le statut hormonal de la femme (ménopause, prise de traitement hormonal substitutif). On sait expérimentalement que les taux d'hormones femelles sensibilisent à l'hépatotoxicité de l'alcool et interviennent également dans le cancer du sein.

## METTRE EN PLACE DES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION EN FONCTION DES DIFFÉRENTES TRANCHES D'ÂGE

### Pour la tranche d'âge 18-44 ans

Entre 18 et 44 ans, l'alcool consommé de manière excessive est responsable de décès par intoxication, accidents (routiers en particulier) ou actes de violence. Avant 35 ans, la mortalité due à l'imprégnation chronique ne représente que 1 % de la mortalité générale en France.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur un éventuel effet bénéfique ou délétère de la consommation d'alcool sur la maladie cardiovasculaire dans cette tranche d'âge.

La plupart des pathologies liées à l'alcool, et en particulier les cirrhoses, sont le résultat d'une consommation sur plusieurs années : le temps nécessaire pour le développement d'une cirrhose est estimé à 20-25 ans sur des arguments indirects. Toute consommation excessive entre 18 et 40 ans peut ainsi se traduire par le développement ultérieur d'une telle pathologie.

Pour le cancer, il n'y a pas de données qui permettent de préciser une durée d'exposition minimale, l'effet de la consommation à différents âges (en particulier pour le cancer du sein) et l'impact de l'arrêt de la consommation sur la réduction du risque.

### Pour la tranche d'âge 45-64 ans

Entre 45 et 64 ans, la mortalité due à une imprégnation chronique d'alcool représente 20 % à 25 % des décès masculins en France.

La consommation d'alcool a une influence sur le développement, au-delà de l'âge de 40 ans, d'un certain nombre de pathologies, en particulier cardiovasculaires, hépatiques et cancéreuses. Cette influence dépend de la dose consommée et de la durée d'exposition (la consommation excessive peut avoir eu lieu avant 40 ans).

Concernant les cirrhoses, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 50-60 ans. Les maladies alcooliques du foie les plus sévères (hépatite alcoolique aiguë majeure, cirrhose alcoolique) ont un pronostic vital réservé avec une survie à 5 ans allant de 20 % à 60 %. Même si l'on ne constate pas de régression de la cirrhose à l'arrêt de la consommation, celui-ci est associé à une augmentation de 30 % de la durée de vie à 5 ans.

La relation entre consommation d'alcool et différents types de cancers est établie pour les cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage) et du foie. Une probabilité existe pour que la consommation d'alcool augmente le risque de cancer du sein (dès une consommation de 10 g/j chez la femme) et de cancer colorectal.

Une consommation modérée d'alcool (20 g/j pour les hommes et 10 g/j pour les femmes) est associée à une diminution de l'ordre de 10 % à 50 % du risque de survenue de cardiopathie ischémique. Au-delà d'une consommation de 10 à 20 g/j les données sont contradictoires. Par ailleurs, le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique augmente avec la consommation d'alcool, en particulier après une consommation ponctuelle excessive.

### Au-delà de 65 ans

En France, la mortalité due à l'imprégnation éthylique chronique est maximale entre 55 et 74 ans chez les hommes, même si elle ne représente que 4 % de la mortalité globale. La mortalité par cirrhose atteint son maximum dans cette tranche d'âge.

Chez les plus de 60 ans, les résultats de deux études françaises permettent de proposer l'hypothèse d'un rôle protecteur de l'alcool à dose modérée sur les fonctions cognitives : la première rapporte un risque de démence ou de maladie d'Alzheimer significativement diminué dans le groupe consommant 3 à 4 verres/jour par rapport aux non-consommateurs (abstinent ou moins d'un verre par semaine) ; la seconde montre une association entre une consommation d'alcool supérieure à 2 verres/jour et de bonnes performances cognitives uniquement chez les femmes.

L'évolution du rapport masse maigre/masse grasse au cours du vieillissement, qui modifie le volume de distribution de l'alcool, pourrait avoir un effet sur les conséquences de la consommation d'alcool (par exemple une diminution des seuils pour les risques comme pour les effets protecteurs).

Par ailleurs, la production de radicaux libres qui augmente avec l'âge (théorie radicalaire du vieillissement) se trouve renforcée par la prise d'alcool.

## TENIR COMPTE DANS LES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION DES NIVEAUX DE CONSOMMATION

### De 0 à 20 g/j

La plupart des études n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de morbidité dans cette zone de consommation. Toutefois, une métaanalyse suggère une augmentation modérée du risque de cancer du sein chez la femme, de 10 % par dose de 10 g, et ce dès une consommation quotidienne de 10 g. L'effet de l'alcool sur le risque de cancer du sein est cependant modulé par un certain nombre de facteurs, en particulier le statut hormonal de la femme.

Pour une consommation réelle mais inférieure à 20 g/j, on observe aussi bien chez l'homme que chez la femme une diminution de la mortalité par maladie cardiovasculaire.

### **De 20 à 50 g/j**

Le risque de cirrhose est augmenté dans cette zone de consommation, dès 30 g/j en moyenne chez la femme, et 50 g/j chez l'homme.

Il existe une augmentation modérée de l'hypertension et du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez l'homme comme chez la femme. Bien que le risque de mortalité toutes causes cardiovasculaires confondues semble être abaissé chez l'homme et la femme, la mortalité globale pourrait augmenter dès 20 g/j chez la femme et 30 g/j chez l'homme.

Certaines études cas-témoins suggèrent une augmentation modérée du risque de cancer des voies aérodigestives supérieures, ainsi que du côlon et du rectum, chez l'homme comme chez la femme. Dans le cas du cancer colorectal, l'alcool s'associe vraisemblablement aux autres facteurs de risque de type alimentaire.

### **Au-delà de 50 g/j**

Le risque de cirrhose est bien démontré. Il s'accompagne d'une augmentation certaine des hépatocarcinomes, qui concerneraient environ 20 % des sujets cirrhotiques.

Le risque de développer un cancer des voies aérodigestives supérieures est au moins doublé par rapport aux non-consommateurs d'alcool, et peut être multiplié par 10 voire 40 lorsque la consommation d'alcool est associée à un tabagisme chronique (risque relatif de 37 pour le cancer de l'œsophage).

## **TENIR COMPTE DANS LES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION DES SITUATIONS PARTICULIÈRES**

### **Femmes enceintes**

L'effet le plus grave de l'exposition prénatale à l'alcool, le syndrome d'alcoolisation foetale, apparaît pour des consommations très élevées. Toutefois, un certain nombre de dommages au foetus peuvent être attendus pour des consommations moindres : le risque d'un poids de naissance plus faible apparaît pour des consommations supérieures ou égales à 20 g/j. Des effets sur le développement cognitif de l'enfant ont aussi été observés à partir de 20 g/j. D'un point de vue théorique, les consommations occasionnelles excessives à des stades critiques peuvent causer des dommages, même si la consommation générale est faible. La consommation excessive occasionnelle d'au moins 50 g/j pendant la grossesse a ainsi pu être associée à des déficits cognitifs.

Il est difficile de définir un seuil en deçà duquel la consommation d'alcool serait sans danger pour le foetus. En effet, les valeurs-seuils sont basées sur des moyennes de groupes, or il existe des variations intra- et interindividuelles dans la pharmacocinétique de l'alcool. Par ailleurs, au vu des résultats obtenus

sur des modèles animaux, il n'existe pas de consommation sans risque durant toute la grossesse. Pour éviter une exposition du fœtus au tout début de la grossesse, il devrait être conseillé d'éviter les consommations excessives dès qu'un projet de grossesse est en cours.

### **Pathologies**

La consommation d'alcool aggrave significativement l'évolution des hépatites virales ; il devrait être recommandé aux sujets ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C de ne boire de l'alcool qu'occasionnellement et sans excès. Cette information doit en particulier être relayée auprès des (ex)toxicomanes, qui constituent un groupe particulièrement touché par les hépatites virales.

En général, les patients souffrant d'une maladie hépatique (hémochromatose, qui est une surcharge de l'organisme en fer, lésions particulières observées après examen anatomopathologique du foie, surcharge en graisse, hépatite alcoolique...) représentent une population très sensible aux effets néfastes de l'alcool.

Certaines populations qui consomment des médicaments (à potentiel hépatotoxique) devraient être averties des conséquences de leur consommation d'alcool. La prise de paracétamol est ainsi déconseillée en cas d'alcoolisation chronique importante.

### **PRENDRE EN CONSIDÉRATION LES FACTEURS DE VULNÉRABILITÉ ET DE PROTECTION DANS LES CAMPAGNES D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION**

Une susceptibilité génétique individuelle aux effets de l'alcool peut prendre son origine dans l'existence d'un polymorphisme des enzymes du métabolisme influençant la consommation d'alcool. Certains individus (50 % des Asiatiques) présente un déficit génétique associé à des signes d'intolérance à l'alcool (effet « antabuse »). La présence de cet allèle pourrait donc être, par un effet dissuasif, protectrice contre la consommation excessive d'alcool.

Certains polymorphismes génétiques (des enzymes du métabolisme de l'éthanol et d'autres gènes) peuvent avoir des conséquences sur les maladies liées à une consommation excessive d'alcool, en particulier différents cancers.

La protection cardiovasculaire est également soumise à une variabilité individuelle d'origine génétique. Les études ont montré que la diminution de risque avait en partie pour origine une augmentation du HDL-cholestérol, facteur cardioprotecteur. Cette augmentation du HDL-cholestérol avec une consommation modérée d'alcool n'est pas retrouvée systématiquement dans toutes les populations mais de manière significative dans celles présentant certains polymorphismes génétiques.

La corpulence des individus joue également un rôle sur les effets de l'alcool : les sujets en surpoids utilisent plus efficacement les calories alcooliques : ils augmentent leur poids alors que les sujets minces ont tendance à en perdre. Les sujets en surpoids ne bénéficient pas de l'effet protecteur de l'alcool (absence d'effet sur le HDL-cholestérol). De plus, une obésité associée à une consommation excessive d'alcool augmente le risque de développer une cirrhose

Enfin, une malnutrition, retentissant en particulier sur le statut vitaminique, représente une susceptibilité aux effets de l'alcool.

## Développer des recherches

### ÉTUDIER LES VARIATIONS PHARMACOCINÉTIQUES DE L'ÉTHANOL EN FONCTION DU SEXE ET DE L'ÂGE, ET DANS DIFFÉRENTS GROUPES DE POPULATIONS

Les femmes sont plus sensibles que les hommes à certains effets toxiques de l'alcool, en particulier en ce qui concerne l'hépatotoxicité. Par ailleurs, les effets protecteurs cardiovasculaires apparaissent pour des concentrations plus faibles que pour les hommes. En raison d'un volume de distribution de l'éthanol dans l'organisme moindre chez la femme, l'éthanolemie est plus élevée pour une consommation quantitativement identique. Par ailleurs, des travaux récents évoquent la diminution chez les femmes de l'activité d'une isoenzyme ( $\gamma$ -ADH) impliquée dans le métabolisme gastrique de l'éthanol (effet de premier passage). Cette diminution d'activité est observée pour des boissons contenant 10 % ou 40 % d'éthanol. Ainsi, à consommation équivalente, l'éthanolemie est plus importante chez la femme que chez l'homme.

La pharmacocinétique de l'alcool varie selon le mode de consommation (à jeun ou après un repas). Elle est également influencée par l'âge du sujet en raison d'une évolution au cours du vieillissement de la répartition entre la masse grasse et la masse maigre, qui rejaillit différemment sur l'éthanolemie des hommes et des femmes. Entre 25 et 60 ans, la masse grasse double chez l'homme et augmente de 50 % chez la femme. Le statut hormonal pourrait également influencer la pharmacocinétique de l'éthanol.

Le groupe d'experts recommande d'étudier les variations de la pharmacocinétique de l'alcool en fonction du sexe (et du poids), de l'âge et du statut hormonal : sujets jeunes (hommes et femmes) *versus* sujets âgés (hommes et femmes), femmes ménopausées substituées *versus* femmes ménopausées non traitées.

### DÉVELOPPER DES RECHERCHES SUR L'INDUCTION DU CYP2E1 PAR L'ALCOOL CHEZ L'HOMME, ET SUR SA RÉGULATION

De nombreuses études réalisées chez l'animal ont montré que le CYP2E1, enzyme du métabolisme de l'éthanol, est induit par la consommation chronique d'alcool et joue un rôle dans la toxicité hépatique de l'alcool, notamment par la production d'espèces activées de l'oxygène. Cependant, l'induction du CYP2E1 chez l'homme dans différentes circonstances de consommation est peu documentée : à partir de quelle dose quotidienne d'alcool se fait l'induction, dépend-elle de la quantité d'alcool ingérée ou bien des concentrations circulantes d'alcool, quelles sont les variations interindividuelles pour une même quantité d'alcool ingérée, l'alimentation a-t-elle une influence significative sur cette induction (certains aliments ont un effet inhibiteur du CYP2E1) ? Le groupe d'experts recommande d'intensifier les recherches sur la régulation de CYP2E1 chez l'homme, en raison de son implication non seulement dans la toxicité de l'alcool mais également dans celle de certains médicaments (anesthésiques, paracétamol), ou dans l'activation de procarcinogènes présents dans notre environnement tels que les nitrosamines.

D'autre part, l'étude chez l'homme des enzymes du métabolisme de l'éthanol nécessite de pouvoir doser aisément leur activité. En ce qui concerne le CYP2E1, un certain nombre de tests ont été proposés (détermination à partir de biopsies hépatiques, métabolisme *in vivo* de la chlorzoxazone utilisée comme substance test), mais ces tests ont des contraintes qui limitent leur utilisation. Il a été récemment montré chez l'homme que le taux d'ARN messager du CYP2E1, mesuré au niveau des lymphocytes, était corrélé à l'activité CYP2E1 hépatique. Le groupe d'experts recommande le développement de tests réalisés sur les lymphocytes, qui pourraient permettre de déterminer le taux de CYP2E1 chez l'homme à partir d'une simple prise de sang.

### METTRE EN PLACE DES RECHERCHES SUR LES MÉCANISMES D'ADAPTATION AU STRESS OXYDANT

Le stress oxydant semble représenter un facteur pathogénique essentiel dans les lésions hépatiques secondaires à l'alcoolisation chronique. Cependant, il existe divers mécanismes d'adaptation au stress oxydant, lesquels doivent jouer un rôle dans le développement et l'intensité des atteintes tissulaires. Parmi les mécanismes cellulaires de résistance au stress oxydant chronique figurent l'induction d'enzymes telles que la SOD (supéroxyde dismutase) à Mn, les protéines de choc thermique (HSP...), les protéines apoptotiques (Bcl<sub>2</sub> et Bax), les facteurs de transcription (NFκB, AP<sub>1</sub>...) et la synthèse de glutathion (GSH).

Le groupe d'experts recommande d'analyser les mécanismes d'adaptation au stress oxydant et d'évaluer l'influence de facteurs tels que les acides gras polyinsaturés et le fer impliqués dans le développement des alcoolopathies. Ce type d'études nécessite en premier lieu de disposer d'un modèle d'alcoolisation

expérimentale du rat caractérisé par des atteintes hépatiques proches de l'alcoolisme humain. L'étude visera à évaluer les systèmes d'adaptation au stress oxydant dans différentes conditions au cours du cycle d'alcoolémie et dans les hépatocytes des zones périportale et périveineuse. Les études auront également pour but de tester l'effet des antioxydants à différentes étapes de l'alcoolisation en continu ou en discontinu, en tenant compte du fait qu'une surcharge en antioxydants peut influencer les systèmes impliqués dans la transduction des signaux.

Chez l'homme, les résultats des études consacrées à la recherche des stigmates d'un stress oxydant au cours des hépatopathies alcooliques sont pour la plupart en faveur d'un tel stress. Par ailleurs, l'augmentation physiologique de la production de radicaux libres avec l'âge peut se trouver potentialisée par une consommation d'alcool, avec pour résultante un fort effet prooxydant. Cette situation éventuellement associée à une malnutrition avec défaut d'apport en agents antioxydants peut également renforcer les propriétés nocives d'une consommation excessive d'alcool. Peu d'études ont évalué l'intérêt d'une supplémentation comportant plusieurs antioxydants pouvant agir de façon synergique. Le groupe d'experts recommande d'étudier les effets d'une supplémentation en agents antioxydants (phosphatidylcholines polyinsaturées (PPI), S-adénosyl méthionine, vitamine C) sur le pronostic des alcoolopathies.

#### DÉVELOPPER UNE RECHERCHE FONDAMENTALE SUR LE RÔLE DES CYTOKINES DANS L'HÉPATOPATHIE ALCOOLIQUE

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré le rôle prépondérant des cytokines dans la pathogénie des lésions alcooliques du foie. La modélisation animale de la maladie alcoolique du foie doit permettre d'assurer l'essor de la recherche fondamentale et clinique sur l'hépatopathie alcoolique. Le groupe d'experts recommande de développer des collaborations entre les unités de recherche ayant une expertise dans le domaine de l'inflammation et les centres de recherche clinique sur l'hépatopathie alcoolique, afin d'étudier le rôle des cytokines dans la progression des lésions. Ces études pourraient explorer la variation de sécrétion des cytokines proinflammatoires en fonction du stress oxydant et des polymorphismes génétiques (par exemple du CD4), en corrélation avec l'atteinte hépatique.

En termes de prévention secondaire, il serait intéressant de favoriser la mise en place d'essais thérapeutiques randomisés pour tester l'inhibition des cytokines proinflammatoires chez les patients ayant des formes sévères de maladie alcoolique du foie.

**EXPLOITER LES COHORTES EXISTANTES POUR SUIVRE LA SURVENUE  
DE PATHOLOGIES LIÉES À L'ALCOOL ET DÉTERMINER LES FACTEURS  
DE RISQUE ASSOCIÉS**

Différentes cohortes françaises (Suvimax, Gazel, E3N, Prime, Trois cités) collectent des données sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, par cancer ou totales, ainsi que sur les démences. Certaines d'entre elles font mention de la consommation d'alcool des participants, et différents prélèvements biologiques (ADN, sérum...) sont assurés lors de l'inclusion des sujets. Le groupe d'experts recommande que ces cohortes soient renforcées et exploitées de telle manière qu'elles permettent d'apporter, dans les prochaines années, des informations sur l'ensemble des pathologies liées à une consommation excessive d'alcool.

L'analyse des cohortes dédiées au suivi des pathologies cardiovasculaires ou cancéreuses devrait aider à mieux comprendre l'histoire naturelle de ces maladies survenant dans le cadre d'une consommation d'alcool, les facteurs de risques associés et les éventuelles interactions avec d'autres paramètres biologiques ou environnementaux : effet de la quantité consommée au moment du recueil des données et à différents âges de la vie (vers 10-15 ans, 20 ans, 30 ans, 40 ans), effet de la durée de l'imprégnation alcoolique, effet de l'arrêt (effet ex-consommateur) et du type d'alcool consommé (vin, bière, cidre, vin cuit ou alcool fort) ; interactions avec les habitudes alimentaires, une supplémentation en vitamines, le statut hormonal (THS, ménopause...), la corpulence, le polymorphisme génétique...

Le suivi de sujets âgés de plus de 65 ans devrait permettre de répondre aux questions restant en suspens quant au rôle d'une consommation modérée d'alcool sur les fonctions cognitives et le risque de démence (toutes causes confondues, ou plus spécifiquement pour les démences vasculaires ou la maladie d'Alzheimer). Si la protection conférée par l'alcool vis-à-vis des démences ou détériorations cognitives était confirmée dans des populations indépendantes (et dans des pays consommant différents types de boissons alcooliques), il resterait à mesurer l'impact de certains paramètres biologiques (lipoprotéines de haute densité, facteurs de coagulation ou d'inflammation, polymorphismes des enzymes du métabolisme de l'alcool...) ou environnementaux (ampleur des interactions sociales des sujets...). L'existence d'une relation entre effets sur les fonctions cognitives et doses consommées constitue un pan important de ces études, d'autant que les populations âgées ayant jusqu'ici fait l'objet d'études sur la cognition étaient rarement fortement consommatrices. L'interprétation des études épidémiologiques devrait pouvoir s'appuyer sur des données expérimentales concernant les effets sur le système nerveux central d'une consommation faible mais chronique d'alcool.

#### METTRE EN PLACE DES ÉTUDES POUR DÉTERMINER L'HISTOIRE NATURELLE DES HÉPATOPATHIES ALCOOLIQUES

Il existe une pénurie de données sur les conséquences organiques d'une consommation excessive d'alcool, en particulier en ce qui concerne les maladies alcooliques du foie. Le groupe d'experts recommande de créer, en liaison avec les structures existantes, un observatoire des hépatopathies alcooliques prévoyant le recueil des diagnostics de maladie alcoolique du foie et celui d'échantillons biologiques. L'analyse des données devrait dans un premier temps permettre d'évaluer la réelle fréquence des hépatopathies alcooliques. Par ailleurs, la durée d'exposition nécessaire pour induire une pathologie associée, ainsi que la période de consommation au cours de la vie et l'impact de l'arrêt sur la diminution du risque pourraient être explorés. Enfin, les interactions entre évolution des maladies alcooliques du foie et infection virale pourraient être renseignées à travers la notification des sérologies, en particulier du VHB.

Il n'existe guère, en matière de maladie alcoolique du foie, de corrélation entre la symptomatologie clinique et le degré d'atteinte du foie. Le groupe d'experts recommande de mettre au point un score de risque combinant des éléments cliniques et biologiques, permettant un repérage précoce des consommateurs à risque d'hépatopathie et l'identification des individus chez qui la réalisation d'une biopsie hépatique est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

#### METTRE AU POINT DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DE CONSOMMATION D'ALCOOL CHEZ LES FEMMES ENCEINTES, QUI INCLUENT DES MARQUEURS BIOLOGIQUES

L'alcool ingéré par la femme enceinte passe aisément la barrière placentaire et sa concentration s'équilibre rapidement entre la mère et l'enfant. Selon les modes de consommation de la mère, ses capacités métaboliques et la sensibilité individuelle du fœtus, les perturbations susceptibles d'être observées se traduisent par un continuum, allant de troubles comportementaux mineurs à des anomalies sévères du développement se manifestant par un « syndrome d'alcoolisation fœtale » (ou SAF, anciennement appelé syndrome d'alcoolisme fœtal) caractérisé par une dysmorphie craniofaciale, un retard de croissance et des handicaps comportementaux et cognitifs.

En 1998, près de 4 % des femmes interrogées à la maternité au cours de l'enquête nationale périnatale française déclaraient consommer au moins un verre par jour pendant leur grossesse.

Le groupe d'experts recommande que, dans le cadre d'études transversales répétées, la consommation d'alcool durant la grossesse soit contrôlée systématiquement dans les maternités à l'aide de questionnaires, afin de relever la fréquence de consommation mais également de suivre son évolution au cours du temps. Ce contrôle bénéficierait du développement d'un marqueur biologique simple et fiable de la consommation d'alcool.

Pour le repérage, au cours des visites prénatales, des femmes à forte consommation d'alcool, il conviendrait de mesurer la validité de questionnaires associés à des dosages biologiques et d'évaluer l'impact d'une prise en charge. Les consommations excessives occasionnelles qui peuvent également avoir des effets délétères sur le développement de l'enfant doivent être également prises en compte.

#### ÉTUDIER LES CONSÉQUENCES D'UNE EXPOSITION *IN UTERO* EN TERMES DE RECHERCHE FONDAMENTALE, CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Les effets sur l'enfant de l'exposition à des doses moins élevées que celles conduisant à un syndrome d'alcoolisation fœtale sont moins bien connus, mais certaines études montrent des déficits dans différents domaines : développement psychomoteur ou intelligence, capacités d'apprentissage, mémoire, attention ou comportement. Le groupe d'experts recommande la réalisation d'études à grands effectifs pour déterminer les conséquences de la consommation maternelle d'alcool sur le devenir de l'enfant à naître. Il préconise d'approfondir l'étude des relations entre les caractéristiques de la consommation d'alcool de la mère (doses ingérées, et en particulier les doses faibles, modes de consommation, période d'exposition, interactions avec d'autres substances comme le tabac...) et le niveau des déficits chez l'enfant. Des résultats isolés semblent indiquer que des consommations excessives ponctuelles (au moins 5 verres à une occasion) pendant la grossesse sont susceptibles d'induire des déficits intellectuels chez l'enfant. Il existe également des arguments en faveur d'un risque tératogène chez les enfants nés de père consommateur excessif, mais trop peu d'études abordent ce sujet actuellement.

D'après les études chez l'animal, l'absorption d'alcool est délétère pendant toute la période gestationnelle et il n'a jamais été mis en évidence de dose-seuil en deçà de laquelle les risques sur la descendance sont nuls. Le groupe d'experts recommande d'encourager les études concernant le rôle de l'alcool sur la régulation des gènes contrôlant le développement cérébral. De telles études permettraient peut-être, en particulier chez les sujets à risque, de définir des marqueurs biochimiques prédictifs de lésions spécifiques (protéines dont l'expression est stimulée ou réprimée à un moment donné).

Le groupe d'experts recommande d'évaluer les thérapeutiques (antioxydants, facteurs de croissance) visant à contrer les effets de l'alcool *in utero* et en postnatal. Il conviendrait pour cela d'identifier les périodes de la grossesse au cours desquelles certains mécanismes, qui peuvent être la cible d'une intervention pharmacologique spécifique, sont majoritairement impliqués.

Les études menées chez le rat révèlent une bonne corrélation entre les atteintes anatomiques cérébrales et les déficits neurologiques observés après exposition *in utero* à l'alcool. De même, des lésions au niveau de la principale structure (l'hippocampe) impliquée dans les processus d'apprentissage et de

mémorisation, ainsi qu'une réduction de la taille du cervelet ont été rapportées chez des enfants dont la mère avait consommé de l'alcool durant la grossesse ; ces observations pourraient rendre compte des problèmes cognitifs et des troubles du développement moteur rencontrés chez ces enfants. Le groupe d'experts recommande donc que les études cliniques chez les enfants atteints de syndrome d'alcoolisation foetal fassent appel à l'imagerie.

Une meilleure compréhension des processus de plasticité cérébrale permettrait d'évaluer, chez les enfants atteints d'un SAF à divers degrés, les effets de leur stimulation par un « environnement enrichi » sur la plasticité cérébrale.

#### **ÉTUDIER LES MÉCANISMES DE L'ATTEINTE NEURONALE LORS D'UNE CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL, AINSI QUE L'ÉVENTUELLE RÉVERSIBILITÉ DES LÉSIONS OBSERVÉES**

Une consommation élevée d'alcool provoque l'apparition de troubles cognitifs atteignant près de la moitié des grands buveurs. Les dommages qui en résultent sont graves, mais sont cependant largement réversibles, y compris dans leur forme majeure, le syndrome de Korsakoff. Ils pourraient donc faire l'objet d'une prise en charge spécifique. Toutefois, de nombreuses interrogations demeurent actuellement. On ignore par exemple pourquoi certains usagers restent apparemment indemnes en dépit d'une consommation très élevée alors que d'autres sont précocement atteints. Le groupe d'experts recommande d'effectuer des études visant à établir la relation entre la dose ainsi que la durée de consommation et les effets observés. La plupart des travaux ont jusqu'ici été menés dans des structures accueillant des patients consommateurs excessifs, mais les résultats de quelques études suggèrent que des troubles cognitifs pourraient être observés à consommation plus modérée : les études à venir devraient s'attacher à préciser le seuil de risque. Comme pour d'autres pathologies liées à l'alcool, le rôle des modalités de consommation, occasionnelles ou continues, pourrait être également recherché. Il a été observé, par ailleurs, des discordances entre l'importance des altérations fonctionnelles et les résultats de l'imagerie cérébrale. Des études permettant de mieux préciser l'anatomie des troubles cognitifs seraient utiles.

Après la démonstration de l'existence de troubles cognitifs liés à une consommation excessive d'alcool, la seconde étape doit consister à en rechercher la réversibilité. Le mécanisme de la neurotoxicité de l'alcool n'est pas entièrement compris. De très nombreux effets ont été observés, en particulier au niveau cellulaire, mais il reste à préciser quel est le rôle respectif de ceux-ci en clinique. L'hypothèse la plus simple, celle d'une destruction neuronale, n'est que partiellement vérifiée. En fait, d'autres processus interviennent, comme l'indique l'existence d'une réexpansion du volume de l'encéphale chez des usagers ayant cessé leur consommation. Le groupe d'experts recommande que les mécanismes impliqués dans la réversibilité des effets fassent l'objet de

travaux s'appuyant, en particulier, sur les développements actuels de l'imagerie. Si une réversibilité des troubles au moins partielle est actuellement démontrée, la chronologie de ce processus reste très imprécise puisqu'elle est mesurée en semaines ou en années selon les auteurs ; de même, on ignore la nature des facteurs jouant un rôle pronostique. Les différences qui semblent réellement exister entre le syndrome de Korsakoff et les autres troubles cognitifs devraient être prises en compte. Ces études pourraient permettre d'orienter les thérapeutiques qu'il conviendrait de développer dans ce domaine.

Le mode de survenue des troubles neurologiques, parfois très rapide, suggère que d'autres mécanismes que ceux résultant d'une toxicité directe de l'alcool pourraient être en cause. Le rôle d'une carence en thiamine dans la survenue du syndrome de Wernicke-Korsakoff est actuellement bien démontré, mais on ignore l'origine exacte de cette carence (défaut d'apport ou défaut d'absorption ?) et son mécanisme d'action. Le groupe d'experts recommande que soient explorés le rôle de déficits d'activités enzymatiques d'origine génétique dans la carence en thiamine. Des études d'intervention devront également étudier la possibilité pratique d'une prévention du syndrome par des apports de vitamine B 1. Enfin, l'implication probable d'autres mécanismes, tels que les processus d'exitotoxicité liés au syndrome de sevrage, doit faire l'objet d'études expérimentales et cliniques.

#### **CONTINUER À DÉVELOPPER LES RECHERCHES SUR LES SUSCEPTIBILITÉS GÉNÉTIQUES AUX EFFETS DE L'ALCOOL**

La survenue de complications organiques lors d'une consommation excessive d'alcool est influencée par les polymorphismes génétiques, en particulier des enzymes du métabolisme de l'éthanol (ADH, ALDH, CYP2E1). Une grande majorité des études effectuées sur ces enzymes a concerné la régulation de l'expression des gènes de l'ADH. Des études plus récentes se sont attachées aux polymorphismes génétiques de l'ALDH (en particulier de l'allèle muté de l'ALDH2 présent à 50 % dans les populations asiatiques) et du CYP2E1. Le groupe d'experts recommande d'encourager les travaux dans ce domaine par des études comportant un effectif important (étant donné la rareté de certains polymorphismes), études au cours desquelles devront être comparés des consommateurs excessifs sains et des consommateurs excessifs atteints de pathologies. Ces travaux, utilisant les techniques de « scanning génomique » et/ou de « gènes candidats », devront tenir compte des interactions gènes/gènes dues au caractère très probablement polygénique de la vulnérabilité individuelle. Ils doivent avoir comme préalable la constitution d'une banque de prélèvements biologiques (ADN, sérum...) provenant de personnes ayant une consommation excessive. Les données de ces études devraient permettre d'évaluer l'influence des différents polymorphismes sur le niveau de consommation d'alcool des individus et sur le développement des pathologies liées à une consommation excessive d'alcool. Des seuils de vulnérabilité au

développement d'une pathologie alcoolique pourraient également être déterminés en fonction des génotypes.

#### **ÉTUDIER L'INFLUENCE DES MODES DE CONSOMMATION D'ALCOOL SUR LE DÉVELOPPEMENT DE DIFFÉRENTES PATHOLOGIES ET SUR LA CORPULENCE**

Les modes d'alcoolisation (type de boisson, régularité ou non de la prise, au cours des repas ou non, consommation excessive occasionnelle...) constituent un paramètre à prendre en considération dans la survenue des effets de l'alcool. On sait ainsi que le risque d'accident vasculaire cérébral est particulièrement augmenté après une consommation excessive aiguë d'alcool. Par ailleurs, le mode de consommation influencerait le profil lipidique : une consommation modérée et régulière augmenterait le taux de HDL, tandis qu'une consommation irrégulière et excessive serait associée à un profil lipidique défavorable. Les études chez l'animal révèlent que les conséquences néfastes de l'exposition à l'alcool peuvent varier selon les modes d'alcoolisation maternelle, et des consommations ponctuelles excessives chez la femme enceinte peuvent s'accompagner d'effets délétères chez l'enfant à naître. Le groupe d'experts recommande que le mode de consommation soit systématiquement documenté dans les études épidémiologiques à venir.

Chez les individus consommant de l'alcool, le poids devrait avoir tendance à augmenter par l'apport de calories supplémentaires, la valeur énergétique de l'alcool s'élevant à 7,1 kcal/g. Les études observationnelles, essentiellement nord-américaines, montrent globalement que si la consommation d'alcool est en effet plutôt associée à une prise de poids chez les hommes, ce gain de poids est inférieur à celui attendu, ou bien inconstamment retrouvé. Chez les femmes, la relation serait même inverse, les marqueurs de corpulence étant le plus souvent abaissés chez les consommatrices par rapport aux abstinences. Cette dernière observation n'est toutefois pas retrouvée dans une étude italienne, dans laquelle les femmes consommant du vin sont constamment plus corpulentes que leurs homologues abstinents. Il a été montré que la prise d'alcool chez l'homme favoriserait l'obésité abdominale, en particulier lorsqu'elle s'accompagne d'une sédentarité et d'un régime riche en lipides. Il est important de relever que la relation entre prise d'alcool et corpulence peut être influencée par les modalités de consommation, ce qui pourrait expliquer les différences observées entre les pays. Le groupe d'experts recommande d'effectuer en France des études prospectives sur les interactions entre consommation d'alcool et corpulence, en tenant compte des modes de consommation et des facteurs de confusion.

## **Alcool**

**Effets sur la santé** ISBN 2-85598-797-0  
ISSN 1264-1782

© Les éditions Inserm, 2001 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

### Dans la même collection

- La Grippe. Stratégies de vaccination. 1994
- Artériopathie des membres inférieurs. Dépistage et risques cardiovasculaires. 1994
- Rachialgies en milieu professionnel. Quelles voies de prévention ? 1995
- Sida, maladies associées. Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996
- Ostéoporose. Stratégies de prévention et de traitement. 1996
- Méningites bactériennes. Stratégies de traitement et de prévention. 1996
- Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996
- Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997
- Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque. 1997
- Effets sur la santé des principaux risques d'exposition à l'amiante. 1997
- Ecstasy. Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998
- Insuffisance rénale chronique. Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998
- La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998
- Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? 1998
- Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. 1999
- Maladie parodontale. Thérapeutiques et prévention. 1999
- Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 1999
- Carences nutritionnelles. Etiologies et dépistage. 1999
- Vaccinations. Actualités et perspectives. 1999
- Éthers de glycol. Quels risques pour la santé ? 1999
- Obésité. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2000
- Asthme et rhinites d'origine professionnelle. 2000
- Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention ? 2000
- Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 2000
- Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk ? 2000
- Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001
- Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001
- Éducation pour la santé des jeunes. Démarches et méthodes. 2001



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.

Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).