HAL
open science

Alcool : effets sur la santé

Claudine Berr, Françoise Clavel-Chapelon, Sylvain Dally, Jean-Luc Daval, Frédéric Fumeron, Catherine Girre, Catherine Larroque, Danièle Lucas, Pedro Marques-Vidal, Philippe Mathurin, et al.

To cite this version:

Claudine Berr, Françoise Clavel-Chapelon, Sylvain Dally, Jean-Luc Daval, Frédéric Fumeron, et al.. Alcool : effets sur la santé. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2001, 358 p., graphiques, tableaux, figures, références bibliographiques disséminées en fins de chapitres. hal-01570661

HAL Id: hal-01570661

https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570661

Submitted on 31 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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 toximanie (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

Sommaire

Avant-Propos XIII

Analyse

1. Pharmacocinétique de l'éthanol 1
2. Enzymes du métabolisme de l'éthanol 11
3. Maladies alcooliques du foie 35
4. Stress oxydant et maladies alcooliques du foie 67
5. Rôle des cytokines dans les maladies alcooliques du foie 89
6. Effets de l'alcool sur le système nerveux 101
7. Exposition prénatale à l'alcool : données biologiques 119
8. Exposition prénatale à l'alcool : données épidémiologiques 143
9. Effets de l'alcool sur les performances cognitives du sujet âgé 165
10. Effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire 175
11. Consommation d'alcool et cancers 205
12. Susceptibilité génétique et maladies liées à l'alcool 233
13. Consommation d'alcool et statut nutritionnel 251
14. Interactions entre alcool et médicaments 267

Synthèse et recommandations 277

Communications 327

Avant-propos

Les effets de l'alcool sur la santé constituent aujourd'hui encore un lourd problème de santé publique. Le Comité francais 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, fœtotoxicité) 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.

1

Pharmacocinétique de l'éthanol

La pharmacocinétique étudie le devenir d'une substance dans l'organisme. Essentielle à la compréhension des effets d'une molécule sur l'organisme, elle est la résultante de plusieurs étapes : absorption, distribution, métabolisme et excrétion (Wagner, 1993 ; Wilkinson, 1980). Un certain nombre de paramètres sont susceptibles d'intervenir dans la pharmacocinétique d'une molécule : dans le cas de l'éthanol, on peut en particulier relever l'influence de facteurs génétiques (polymorphismes des enzymes du métabolisme de l'éthanol, sexe…) et environnementaux (mode de consommation, prise conjointe de médicaments…) sur l'ensemble des événements consécutifs à la consommation d'alcool.

Absorption

Dans le cas de l'éthanol, seule sera présentée l'absorption digestive, les autres voies étant en effet exceptionnelles. L'éthanol est une petite molécule absorbée par simple diffusion. Cette diffusion est lente au niveau gastrique et la majeure partie (70 % à 80 %) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum). Quand l'alcool est ingéré à jeûn, la concentration maximale est atteinte rapidement, environ une demi-heure après l'ingestion (Jones et Jönsson, 1994).

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 conséquence, l'ingestion de nourriture, en prolongeant le temps de séjour de l'éthanol dans l'estomac, va modifier la cinétique de l'absorption de l'éthanol. On observe un écrêtement du pic de concentration plasmatique (Cmax), ce pic étant plus tardif et moins élevé (Wilkinson et coll., 1977) (figure 1.1).

On admet classiquement que les graisses retardent plus la vidange gastrique que les hydrates de carbone. Cependant, l'effet sur l'absorption de l'éthanol est compliqué par le fait que les graisses augmentent le flux sanguin mésentérique, avec pour conséquence une augmentation de l'absorption de l'éthanol (Jones et Jönsson, 1994 ; Jones et coll., 1997). L'effet de la nourriture ne se manifeste pas uniquement sur la vidange gastrique, mais également sur le métabolisme.

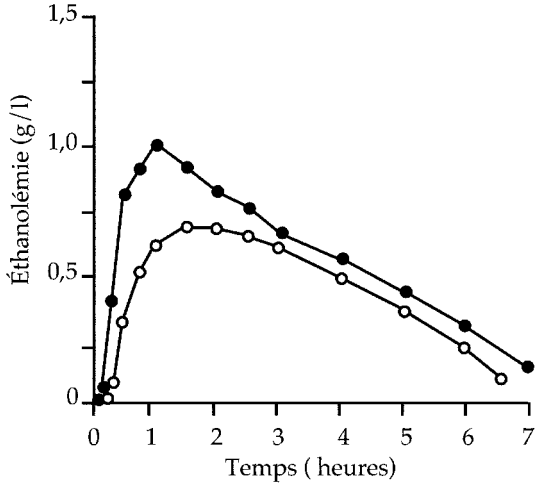


Figure 1.1 : Pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol à jeûn ou après un repas (d'après Lands, 1998)
Valeurs obtenues chez un homme ayant consommé 0,80 g d'alcool/kg de poids corporel avant (●) ou après (○) le petit déjeuner

Une différence sexuelle pourrait exister à ce niveau : il semble en effet que le même repas entraînerait un allongement du délai de vidange gastrique plus important chez les femmes que chez les hommes, principalement à cause d'une diminution plus importante des contractions antrales chez la femme (Knight et coll., 1997). Les concentrations élevées d'œstradiol et de progestérone correspondant à la phase lutéale du cycle menstruel et à la grossesse ralentissent la vidange gastrique et le transit intestinal, et pourraient ainsi (bien qu'agissant en sens inverse) modifier l'absorption de l'éthanol. Ces facteurs pourraient, au moins partiellement, expliquer les différences intersexuelles de la pharmacocinétique de l'éthanol, jusqu'ici attribuées à des différences d'effet de premier passage gastrique (Frezza et coll., 1990). Cependant, les études sont assez contradictoires, puisque les uns (Jones et Jones, 1976) trouvent des concentrations en éthanol plus élevées chez les femmes pendant la phase lutéale (concentrations élevées en œstradiol et progestérone), alors que les autres (Zeiner et Kegg, 1980) retrouvent des concentrations d'éthanol plus élevées quand les concentrations en progestérone et œstrogènes sont basses. Enfin, certains auteurs ne trouvent aucune différence significative selon les périodes du cycle (Haddad et coll., 1998).

Les alcools forts (d'une concentration supérieure à 20 %) entraînent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et donc ralentit l'absorption (Holt, 1981).

Distribution

La distribution de l'éthanol est très rapide (demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes) (Jones et coll., 1990) aux organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie. Les concentrations dans ces différents organes sont très rapidement équilibrées avec les concentrations sanguines.

L'éthanol est distribué dans l'eau libre sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Son volume de distribution est donc celui de l'eau libre (soit environ 41 l pour un homme de 70 kg). La conséquence en est que des variations dans les proportions respectives de masse grasse par rapport à la masse maigre influencent le volume de distribution de l'éthanol. Ce fait pourrait expliquer en partie les différences observées entre hommes et femmes de « sensibilité » à l'alcool. En effet, l'administration à des hommes et à des femmes de mêmes doses d'alcool par rapport à leur volume d'eau libre (et non par rapport à leur poids) aboutit à des concentrations identiques des pics d'éthanolémies. Le volume de distribution serait en moyenne de 0,50 l/kg chez la femme et de 0,60 l/kg chez l'homme (Goist et Sutker 1985 ; Jones et coll., 1992).

Cette même observation expliquerait également les différences d'éthanolémies observées en fonction des âges. Entre 25 ans et 60 ans, la masse grasse double chez l'homme et augmente de 50 % chez la femme (Vogel-Sprott et Barett 1984 ; Dufour et coll., 1992).

L'éthanol, petite molécule très diffusible, franchit la barrière placentaire, et les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère.

Élimination

Deux voies contribuent à l'élimination de l'éthanol : l'oxydation enzymatique, c'est-à-dire le métabolisme, et l'excrétion sous forme inchangée (Lands, 1998).

L'élimination de l'éthanol se fait suivant une cinétique michaélienne (Wagner, 1973 ; Wilkinson et coll., 1977), même si la partie initiale de la courbe pour des concentrations plasmatiques supérieures à 0,40 g/l paraît linéaire. Widmark (1932) avait estimé la pente de cette droite à 0,15 g/l/h (ce qui correspond à une élimination de 7 g d'éthanol par heure) (Jones 1993).

Métabolisme

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie ; cependant, d'autres tissus peuvent participer à l'oxydation de l'éthanol, le rein pour une faible part et le tractus gastro-intestinal dont la part peut dans certaines circonstances

être significative. Le métabolisme hépatique élimine plus de 80 % de l'alcool ingéré. Il fait intervenir deux oxydations successives ; l'éthanol est d'abord transformé en acétaldéhyde selon trois voies enzymatiques : la voie de l'alcool-déshydrogénase (ADH) qui est la voie prépondérante, la voie microsomale qui fait intervenir une isoenzyme du cytochrome P450 (le CYP2E1) et une voie accessoire, celle de la catalase. L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase.

Facteurs influençant le métabolisme

Les principales enzymes du métabolisme de l'éthanol, ADH et ALDH, se répartissent en différentes sous-classes d'isoenzymes dont l'affinité pour l'éthanol ou l'acétaldéhyde et la vitesse maximale d'activité varient. Diverses sous-populations porteuses d'allèles particuliers de l'ADH ou de l'ALDH se distinguent donc par un métabolisme de l'éthanol modifié. Ainsi, 50 % de la population asiatique, dotés d'une activité ALDH déficiente voire nulle, présentent une intolérance à l'alcool en raison d'une accumulation de l'acétaldéhyde, à l'origine d'une association de troubles décrite sous le nom d'effet « antabuse ».

Le CYP2E1 est inductible par l'éthanol, avec pour conséquence une oxydation plus rapide (10 % à 20 %) de l'éthanol (Lands 1998), cette accélération du métabolisme étant en partie compensée par une diminution de l'activité de l'ADH chez les consommateurs excessifs et chroniques (Thomas et coll., 1982).

Le fructose accélérerait le métabolisme de l'éthanol. Toutefois, le mécanisme impliqué reste controversé ; une augmentation du flux sanguin hépatique a été évoquée (Brown et coll., 1972 ; Jones, 2000), ainsi qu'une régénération rapide du NAD. Ce dernier mécanisme suppose l'ingestion de quantités très importantes de fructose (Bode et coll., 1979).

De nombreux travaux ont étudié les différences de métabolisme de l'éthanol entre l'homme et la femme, mais leurs résultats demeurent très contradictoires (Mezey, 2000). Il semble que la clairance métabolique soit supérieure chez la femme, peut-être de façon liée à l'influence des œstrogènes et de la progestérone sur l'activité de l'ADH. Ainsi, quelques auteurs retrouvent des variations aux différentes périodes du cycle menstruel. Des taux élevés d'œstrogènes semblent augmenter l'activité de l'ADH hépatique, alors que l'ovariectomie semble diminuer cette activité (Lammers et coll., 1995). Il a également été suggéré une inhibition partielle de l'ADH par la dihydrotestostérone (Vaubourdolle et coll., 1991), peut-être par accélération de sa dégradation.

Effet de premier passage

On appelle « effet de premier passage » le métabolisme initial transformant une fraction d'une substance avant qu'elle n'atteigne la circulation générale. Dans le cas de l'éthanol, ce métabolisme intervient chronologiquement en

premier, mais demeure quantitativement moins important que le métabolisme hépatique.

Les enzymes responsables de ce premier métabolisme sont contenues dans la muqueuse digestive et dans le foie. En effet, après avoir traversé la muqueuse digestive où ils peuvent être déjà métabolisés (Hernandez-Munoz et coll., 1990 ; Seitz et Pöschl, 1997 ; Baraona, 2000 ; Haber, 2000), les produits absorbés gagnent par la veine porte le foie où ils subissent un premier métabolisme hépatique avant de gagner la circulation générale par la veine sus-hépatique. D'un point de vue expérimental, l'existence d'un effet de premier passage est démontrée (pour les produits absorbés en totalité) par la différence des aires sous les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps après administration intraveineuse et administration orale. Pour l'éthanol, l'effet de premier passage représenterait environ 20 % de la dose ingérée, 5 % à 14 % seulement dans certaines études.

Différents facteurs influencent l'amplitude de ces premiers métabolismes. En ralentissant la vidange gastrique, la nourriture entraîne un temps de séjour plus long de l'alcool dans l'estomac et donc « favorise » l'effet de premier passage gastrique. De même, une « mise à disposition » plus lente de l'alcool au niveau hépatique éviterait la saturation des enzymes hépatiques et favoriserait l'effet de premier passage hépatique.

L'activité de l'ADH diminue avec l'âge, particulièrement chez les hommes, alors que l'activité serait stable chez la femme (Seitz et coll., 1993). Ces résultats doivent être modulés par les différences de masse maigre entre l'homme et la femme. Certains auteurs ont montré que l'effet de premier passage était moins important chez les femmes jeunes que chez les hommes (Seitz et coll., 1993 ; Mumenthaler et coll., 1999). Cet effet est parfois rattaché à l'activité plus faible des ADH de classe III chez les femmes (Baraona et coll., 2001). Certains auteurs rattachent les différences observées à des différences de proportion entre masse maigre et masse grasse (Kwo et coll., 1998 ; Li et coll., 2000).

Une atrophie de la muqueuse gastrique entraîne une diminution de la sécrétion d'ADH et donc de l'effet de premier passage (Pedrosa et coll., 1996). La colonisation de l'estomac par *Helicobacter pylori* jouerait un rôle dans l'effet de premier passage gastrique car il posséderait une isoenzyme ADH. Toutefois, l'effet sur le métabolisme de l'éthanol de l'infection par ce microorganisme n'est pas clairement élucidé (Salmanella et coll., 1994 ; Roine et coll., 1995 ; Thuluvath et coll., 1994 ; Lieber, 1997).

Excrétion

L'éthanol est éliminé sous forme inchangée par l'air expiré, les urines, la sueur (Lands, 1998 ; Brown, 1985), la contribution de ces différentes voies étant variable suivant les concentrations plasmatiques. C'est sur l'élimination pulmonaire que repose l'estimation de l'éthanolémie à partir des concentrations

dans l'air expiré. En effet, le rapport des concentrations sang/air expiré est constant et égal à 2 100 (éthanolémie = concentration dans l'air expiré x 2 100). La clairance pulmonaire est estimée à 0,16 l/h/70 kg.

La clairance rénale est estimée 0,06 l/h/70 kg, et la clairance cutanée à 0,02 l/h/70 kg. Environ 3 % à 5 % de la quantité totale absorbée serait éliminée sous forme inchangée par le rein (Ritchie, 1980).

L'éthanol est excrété dans le lait maternel à des concentrations environ 10 % plus élevées que les concentrations plasmatiques, en raison de la teneur en eau supérieure du lait.

En conclusion, la pharmacocinétique de l'éthanol peut être modifiée par de nombreux facteurs tels que la consommation chronique d'alcool, l'absorption de nourriture ou de médicaments, mais aussi par l'âge et le sexe. Il semble notamment que, pour une même quantité d'alcool consommée, les femmes atteignent généralement des alcoolémies plus élevées que les hommes. Ces variations rendent très difficile l'extrapolation d'une alcoolémie à un instant donné à partir d'un résultat correspondant à un prélèvement fait ultérieurement.

BIBLIOGRAPHIE

BARAONA E. Site and quantitative importance of alcohol first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 405-406

BARAONA E, ABITTAN CS, DOHMEN K, MORETTI M, POZZATO G et coll. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 502-507

BODE JC, BODE C, THIELE D. Alcohol metabolism in man : effect of intravenous fructose infusion on blood ethanol elimination rate following stimultion by phenobarbital treatment and chronic alcohol consumption. *Klin Wochenschr* 1979, **57** : 125-130

BROWN SS, FORREST JAH, ROSCOE P. A controlled trial of fructose in the treatment of acute alcoholic intoxication. *Lancet* 1972, **2** : 898-899

BROWN DJ. The pharmacokinetics of alcohol excretion in human perspiration. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 1985, **7** : 539-544

DUFOUR MC, ARCHE L, GORDIS E. Alcohol and the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992, **8** : 127-141

FREZZA M, DI PADOVA C, POZZATO G, TERPIN M, BARANOA E, LIEBER CS. High blood alcohol levels in women : the role of decreased alcohol deshydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990, **322** : 95-99

GOIST KC, SUTKER PB. Acute alcohol inoxication and body composition in women and men. *Pharmacol Biochem Behav* 1985, **22** : 811-814

HABER PS. Metabolism of alcohol by the human stomach. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 407-408

HADDAD L, MILKE P, ZAPATA L, DE LA FUENTE JR, VARGAS-VORACKOVA F et coll. Effect of the menstrual cycle in ethanol pharmacokinetics. *J Appl Toxicol* 1998, **18** : 15-18

HERNANDEZ-MUNOZ R, CABALLERIA J, BAROANA E, UPPAL R, GREENSTEIN R, LIEBER CS. Human gastric alcohol-deshydrogenase : its inhibition by H2-receptor antagonists, and its effects on bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 946-950

HOLT S. Observations on the relation between alcohol absorption and the rate of gastric emptying. *Can Med Assoc J* 1981, **124** : 267-277

JONES AW, HAHN R, STALBERG HP. Distribution of ethanol and water between plasma and whole blood ; inter and intra individual variations after administration of ethanol by intravenous infusion. *Scand J Clin Lab Invest* 1990, **50** : 775-780

JONES AW, HAHN R, STALBERG HP. Pharmacokinetics of ethanol in plasma and whole blood ; estimation of total body water by the dilution principle. *Eur J Clin Pharmacol* 1992, **42** : 445-448

JONES AW. Disappearance rate of ethanol from blood in human subjects : implications for forensic toxicology. *J Forensic Sci* 1993, **38** : 104-118

JONES AW, JÖNSSON KA. Food-induced lowering of blood ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. *J Forensic Sci* 1994, **39** : 1084-1093

JONES AW, JÖNSSON KA, KECHAGIAS S. Effect of high-fat, high-protein, and high-carbohydrate meals on the pharmacokinetics of a small dose of alcohol. *Br J Clin Pharmacol* 1997, **44** : 521-526

JONES AW. Aspects of *in vivo* pharmacokinetics of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 400-402

JONES BM, JONES MK. Alcohol effects in women during the menstrual cycle. *Ann NY Acad Sc* 1976, **272** : 576-587

KNIGHT LC, PARKAN HP, BROWN KL, MILLER MA, TRATE DM et coll. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men. *Am J Gastroenterol* 1997, **92** : 968-975

KWO PY, RAMCHANDANI VA, O'CONNOR S, AMMAN D, CARR LG, SANDRA-SEGAR K, KOPECKI K, LI TK. Gender differences in alcohol metabolism : relationship to liver volume and effect for adjusting for lean body mass. *Gastroenterology* 1998, **115** : 1552-1557

LAMMERS SMM, MAINZER DEH, BRETELER MHM. Do acohol pharmacokinetics in women vary due to the menstrual cycle ? *Addiction* 1995, **90** : 23-30

LANDS WEM. A review of alcohol clearance in humans. *Alcohol* 1998, **15** : 147-160

LI TK, BEARD JD, ORR WE, KWO PY, RAMCHANDANI VA, THOMASSON HR. Variation in ethanol pharmacokinetics and perceived gender and ethnic differences in alcohol elimination. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 415-416

LIEBER CS. Gastric ethanol metabolism and gastritis : interactions with other drugs, *Helicobacter pylori*, and antibiotic therapy (1957-1997) a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1360-1366

LINNOILA M, MATTILA MJ, KITCHEL BS. Drug interactions with alcohol. *Drugs* 1979, **18** : 299-311

MEZEY E. Ethanol metabolism and drug interaction. *Biochem Pharmacol* 1976, **25** : 869-875

MEZEY E. Influence of sex hormones on alcohol metabolism *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 421

MUMENTHALER MS, TAYLOR JL, O'HARA R, YESAVAGE JA. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health* 1999, **23** : 55-64

PEDROSA MC, RUSSELL RM, SALTZMAN JR, GOLNER BB, DALLAL GE et coll. Gastric emptying and first-pass metabolism of ethanol in elderly subjects with and without atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996, **31** : 671-677

RITCHIE JM. The aliphatics alcohols. *In* : The pharmacological basis of therapeutics. GOODMAN, GIMAN, 6e ed, New York, McMillan 1980, 376-390

ROINE RP, GENTRY RT, LIM RT, BARAONA E, LIEBER CS. Effect of concentration of ingested ethanol on blood alcohol levels. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 734-738

ROINE RP, SALMANELA KS, SALASPURO M. Alcohol metabolism in Helicobacter pylori-infected stomach. *Ann Med* 1995, **27** : 583-588

SALMANELA KS, SALASPURO M, GENTRY RT, METHUEN T, HOOK-NIKANNE J, ROINE RP. Helicobacter infection and gastric ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1294-1299

SEITZ HK, EGERER G, SIMANOWSKI UA, WALDHERR R, ECKEY R et coll. Human gastric alcohol deshydrogenase activity : effect of age, sex and alcoholism. *Gut* 1993, **34** : 1433-1437

SEITZ HK, PÖSCHL G. The role of gastrointestinal factors in alcohol metabolism. *Alcohol Alcohol* 1997, **32** : 543-549

THOMAS M, HALSALL J, PETERS JJ. Role of hepatic acetaldehyde dehydrogenase in alcoholism : demonstration of persistent reduction of cytosolic activity in abstaining patients. *Lancet* 1982, **2** : 1057-1059

THULUVATH P, WOJNO KJ, YARDLEY JH, MEZEY E. Effects of *Helicobacter pylori* infection and gastritis o gastric ethanol dehudrogenase activity. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 795-798

VOGEL-SPROTT M, BARETT P. Age, drinking habits, and the effects of alcohol. *J Stud Alcohol* 1984, **45** : 517-521

VAUBOURDOLLE M, GUECHOT J, CHAZOULLIÈRES O, POUPON RE, GIBOUDEAU J. Effects of dihydrotestosterone on the rate of ethanol elimination in healthy men. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 238-240

WAGNER JG. Properties of the Michaelis-Menten equation and its integrated form which are useful pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1973, **1** : 103-121

WAGNER JG. Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist. Technomic Publishing Company Basel, 1993

WIDMARK EMP. Die theorischen Grundladen und die praktische Verwendarbeit der gerichtlichmedizinischen Alkohol Bestimmung. *Fortsch Naturw Forshung* 1932, **11** : 140

WILKINSON PK, SEDMAN AJ, SAKMAR, ERHART RH, WEIDLER DJ, WAGNER JG. Pharmacokinetics of alcohol after oral administration in the fasting state. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977, **5** : 207-224

WILKINSON PK. Pharmacokinetics of ethanol : a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1980, **4** : 6-21

YIN SH, LIA CS, WU CW, LI TT, CHEN LL et coll. Human stomach alcohol and aldehyde dehydrogenase : comparison of expression pattern and activities in alimentatary tract. *Gastroenterology* 1997, **112** : 766-776

ZEINER AR, KEGG PS. Menstrual cycle and oral contraceptive effects on alcohol pharmacokinetics in caucasian female. *Alcohol Clin Exp Res* 1980, **4** : 233-238

2

Enzymes du métabolisme de l'éthanol

La majeure partie de l'éthanol est oxydée au niveau de l'hépatocyte. Le métabolisme fait intervenir deux oxydations, la première transformant l'alcool en acétaldéhyde, la seconde l'acétaldéhyde en acétate (figure 2.1).

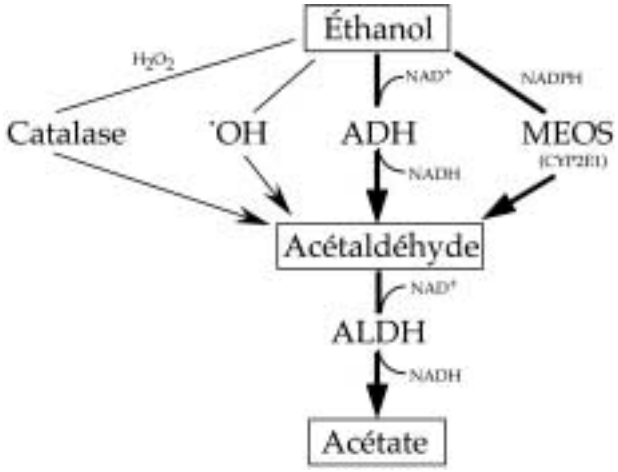


Figure 2.1 : Métabolisme hépatique de l'éthanol
ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase ;
MEOS : voie microsomale ; CYP : cytochrome P450

L'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde se fait selon trois voies enzymatiques, chacune située dans un compartiment cellulaire différent. Les voies les mieux établies sont celles de l'alcool déshydrogénase (ADH), qui est cytosolique, et celle du système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS), qui fait intervenir le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) et qui est localisée dans le réticulum endoplasmique. La voie de l'ADH est prépondérante. La voie de la catalase, localisée dans les peroxysomes, semble peu importante, car la présence d'eau oxygénée, nécessaire à la réaction, est limitée dans l'organisme. Une partie de l'éthanol peut également être oxydée par une voie radicalaire,

résultant de l'attaque de l'éthanol par des radicaux hydroxyles ($^{\bullet}OH$) générés au cours du métabolisme de l'éthanol. Cette voie a plus récemment été décrite et son importance est encore mal connue. L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), dont la localisation est cytosolique et mitochondriale. L'acétate est libéré en grande partie dans la circulation générale et oxydé en CO_2 et H_2O dans les tissus extrahépatiques. Seules sont reprises dans ce chapitre les principales enzymes du métabolisme de l'éthanol, l'ADH, le CYP2E1 et l'ALDH.

Alcool déshydrogénase

L'alcool déshydrogénase (ADH) est une enzyme cytosolique utilisant le NAD^+ comme cofacteur. C'est une protéine dimérique contenant deux atomes de zinc par sous-unité. Elle appartient à une famille polygénique dans laquelle on peut identifier, chez l'homme, 7 gènes (*ADH1* à *ADH7*) qui codent pour des sous-unités différentes.

Classification des ADH

Les sous-unités sont associées deux par deux pour former des isoenzymes, réparties dans cinq classes selon leurs propriétés électrophorétiques, enzymatiques et leurs similarités de séquence (tableau 2.I) (Bosron et Li, 1986 ; Ehrig et coll., 1990). La séquence en acides aminés complète de ces isoenzymes a été décrite (Jörnvall et coll., 1987). Il existe un polymorphisme génétique pour les loci *ADH2* et *ADH3*. Les allèles *ADH2*1, ADH2*2 et ADH2*3* codent respectivement pour les sous-unités β1, β2 et β3, les allèles *ADH3*1 et ADH3*2* pour les sous-unités γ1 et γ2. Généralement, les sous-unités identiques s'assemblent entre elles pour former des isoenzymes homodimériques (αα, β1β1…). Cependant, les sous-unités de la classe I peuvent se combiner pour former des hétérodimères (αβ…)

Les enzymes de classe I (ADH-α,β,γ) sont principalement présentes dans le foie et les glandes surrénales, mais également en plus faible quantité dans le rein, le poumon et d'autres tissus, excepté le cerveau et le cœur (pour revues Crabb, 1995 ; Edenberg, 2000). Elles ont une forte affinité pour l'éthanol (Km ou constante de Michaelis bas : 0,05 – 4,4 mM), et jouent du fait de leur abondance dans le foie un rôle très important dans le métabolisme de l'alcool.

Les enzymes de classe II (ADH-π) ont été détectées dans le foie et le duodénum. Elles ont un Km plus élevé pour l'éthanol (34 mM) mais sont très abondantes dans le foie, ce qui signifie qu'elles contribuent à l'oxydation de l'alcool pour des concentrations élevées.

Les enzymes de classe III (ADH-χ), relativement abondantes dans tous les tissus étudiés, y compris le cerveau, les leucocytes et l'estomac, seraient les

Tableau 2.I : Classification des ADH

Classe	Gène	Allèle	Sous-unité	Km $_{éthanol}$ [mM (g/l)]	Vmax (min^{-1})	Localisation tissulaire
I	*ADH1*	*ADH1*	α	4,4 (0,2)	23	Foie
	ADH2	*ADH2*1*	β1	0,05 (0,002)	9	Foie, poumons
		*ADH2*2*	β2	0,94 (0,04)	340	
		*ADH2*3*	β3	34,0 (1,56)	320	
	ADH3	*ADH3*1*	γ1	1,0 (0,05)	88	Foie, estomac
		*ADH3*2*	γ2	0,63 (0,029)	35	
II	*ADH4*	*ADH4*	π	34,0 (1,56)	20	Foie
III	*ADH5*	*ADH5*	χ	> 1 000 (46,0)		Tous tissus + cerveau
IV	*ADH7*	*ADH7*	*σ, μ*	37,0 (1,7)	1 510	Œsophage, estomac
V	*ADH6*	*ADH6*	?	?	?	Foie (ARNm)

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

« ancêtres » de l'ADH. Elles métabolisent les alcools à longue chaîne et les acides gras ω-hydroxylés (Parès et Vallee, 1981) et sont également appelées formaldéhyde déshydrogénases glutathion-dépendantes (Koivusalo et coll., 1989). Elles ont un Km élevé pour l'éthanol, compatible avec les concentrations susceptibles d'être présentes au niveau de l'estomac. Elles pourraient de ce fait participer au « métabolisme de premier passage » de l'éthanol et expliquer les différences hommes/femmes à ce niveau, ces dernières ayant une activité ADH-χ plus faible que les hommes (Baraona et coll., 2001).

Les enzymes de classe IV (ADH-μ ou σ selon les auteurs) ont été découvertes plus récemment (Yin et coll., 1990 ; Moreno et Parès, 1991). Elles ont été purifiées à partir de l'estomac et de l'œsophage. Elles ont une faible affinité pour l'éthanol (Km 37 mM) mais une vitesse de métabolisation élevée. L'ADH-σ est habituellement présente chez les Caucasoïdes, mais absente ou très faiblement active chez la majorité des Asiatiques (Lieber, 2000). La contribution de l'ADH gastrique au métabolisme de premier passage de l'alcool fait actuellement l'objet de débats (Lieber, 2000). Elle semble cependant mineure et indépendante du sexe et de l'âge chez les Asiatiques (Yin et coll., 1999 ; Lai et coll., 2000). En outre, l'ADH-σ est très active sur le métabolisme du rétinol (Yin et coll., 1999 ; Ang et coll., 1996)) qui est oxydé en rétinal, étape limitante dans la synthèse de l'acide rétinoïque. L'acide rétinoïque joue un rôle important dans le développement embryonnaire, la spermatogenèse et la différenciation épithéliale.

L'ADH de classe V, qui est le produit du gène *ADH6*, est mal caractérisée. L'*ADH6* a été cloné en criblant des bibliothèques d'ADN génomique et d'ADNc avec des oligonucléotides correspondant à certaines régions des

ADH (Yasunami et coll., 1991). L'ARN messager de ce gène a été identifié dans le foie et l'estomac, mais l'enzyme elle-même n'a pas été purifiée.

Régulation de l'expression de l'ADH

Les isoenzymes de l'ADH constituent 1 % des protéines cytosoliques du foie et leur ARN messager y est très abondant, indiquant que ces gènes sont très actifs dans le foie. La distribution de l'ADH dans les hépatocytes fait état d'une localisation périportale, périveineuse ou continue selon les études. Ces différences proviennent probablement du manque de spécificité des anticorps utilisés. Les quantités d'ADH diffèrent selon les sujets.

Les 7 gènes codant pour les isoenzymes de l'ADH sont situés sur le chromosome 4, dans une région contenant également les gènes de protéines spécifiques du foie (albumine, α-fœtoprotéine, fibrinogène…). La régulation de ces gènes a fait l'objet d'une revue récente (Edenberg, 2000). La structure des gènes et la spécificité tissulaire des promoteurs ont été très étudiées. Les gènes de l'ADH ont environ 15 kb et 9 exons. Les promoteurs sont constitués d'une combinaison de sites de liaisons pour des facteurs de transcription ubiquitaires et pour des facteurs spécifiques de certains tissus. Les affinités de ces différents sites de liaison diffèrent entre les classes et pourraient expliquer l'activation des *ADH 1, 2, 3* au cours du développement fœtal.

Des sites de liaison pour les hormones thyroïdiennes, l'acide rétinoïque et les glucocorticoïdes ont été décrits dans les régions « amont » des gènes de l'ADH. Ces hormones affectent l'activité des promoteurs *in vitro* : l'acide rétinoïque et les glucocorticoïdes activent la transcription, les hormones thyroïdiennes antagonisant l'effet de l'acide rétinoïque (Harding et Duester, 1992). Mais ces effets semblent nuls ou faibles *in vivo*. D'autres hormones ont été étudiées, mais moins en détail (Crabb, 1995). Chez l'animal, la régulation de l'ADH a été étudiée en mesurant le contenu hépatique en ADH ainsi que la vitesse d'élimination de l'alcool *in vivo*. Le jeûne, un régime hypocalorique ou une carence en zinc diminuent la vitesse d'élimination de l'alcool (Bosron et coll., 1984). Chez le rat, l'hormone de croissance augmente l'activité de l'ADH, alors que les androgènes et les hormones thyroïdiennes la diminuent. L'hypophysectomie, la thyroïdectomie et l'orchidectomie augmentent l'activité de l'ADH. Chez l'homme, le traitement par des androgènes diminue la vitesse d'élimination de l'alcool (Mezey et coll., 1988). Mishra et coll. (1989) ont montré que les femmes avaient des vitesses d'élimination d'alcool supérieures à celles des hommes. Cependant, dans d'autres études, aucune différence liée au sexe n'a été retrouvée au niveau de l'activité ADH hépatique ni de l'élimination de l'alcool. L'activité de l'ADH est diminuée chez les consommateurs excessifs et chroniques d'alcool et augmente après sevrage (Thomas et coll., 1982).

Polymorphisme génétique de l'ADH

Il existe un polymorphisme génétique pour les gènes *ADH2* et *ADH3* (Bosron et Li, 1986). Les allèles *ADH2*1*, *ADH2*2* et *ADH2*3* codent respectivement pour les sous-unités β1, β2 (Arg/His 47) et β3 (Arg/Cys 369). Bien que différant par un seul acide aminé, ces isoenzymes ont des propriétés catalytiques tout à fait distinctes *in vitro*, car la mutation affecte le site de fixation du NAD^+ sur l'enzyme. La forme β1 a une faible activité (vitesse maximale (Vm) basse) mais une forte affinité pour l'éthanol (Km bas), alors que les formes β2 et β3 ont une forte activité et une plus faible affinité, ce qui signifie que ces formes seront sollicitées pour des concentrations plus fortes d'alcool.

Les allèles *ADH3*1* et *ADH3*2* codent pour les sous-unités γ1 et γ2 (Arg/Gln 271 ; Ile/Val 349), les sous-unités γ1 étant 2,5 fois plus actives que les sous-unités γ2 pour une faible quantité d'alcool ingérée.

La fréquence des allèles codant pour l'ADH de la classe I diffère selon les ethnies (tableau 2.II).

Tableau 2.II : Fréquence (%) des allèles de l'ADH selon l'ethnie (d'après Bosron et Li, 1986)

	Fréquence (%)				
	*ADH 2*1*	*ADH 2*2*	*ADH 2*3*	*ADH 3*1*	*ADH 3*2*
Caucasoïdes américains	> 95	< 5	< 5	50	50
Caucasoïdes européens	85	< 15	< 5	60	40
Asiatiques (Japonais)	15	85	< 5	95	5
Afro-Américains	85	< 5	15	85	15

Chez les Caucasoïdes, l'*ADH2*1* est prédominant alors que c'est l'*ADH2*2* chez les Asiatiques. Les Caucasoïdes partagent à fréquence égale les *ADH3*1* et *ADH3*2* alors que l'allèle *ADH3*1* prédomine chez les sujets asiatiques ou afro-américains.

Influence de l'ADH et de ses polymorphismes sur le métabolisme et la consommation d'alcool

Toutes les isoenzymes de l'ADH montrent une cinétique de Michaelis-Menten vis-à-vis de l'éthanol et seules les isoenzymes γγ semblent avoir une coopérativité négative pour l'éthanol. L'ADH oxyde l'éthanol en acétaldéhyde selon un mécanisme « ping-pong » où le NAD^+ doit pénétrer dans son site de fixation avant que l'éthanol n'entre dans le domaine catalytique. La

quantité d'ADH est peu limitante dans le métabolisme de l'éthanol : l'oxydation de l'éthanol est en réalité contrôlée par la vitesse de réoxydation du NADH produit et par la quantité d'acétaldéhyde généré, qui peut être inhibiteur (Crabb et coll., 1983). Les taux de NADH sont contrôlés par l'activité des navettes permettant de transférer les équivalents réduits vers la mitochondrie et par l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale. Si la réduction de l'activité de l'ADH (rencontrée par exemple lors du jeûne) entraîne une diminution de la capacité d'oxydation de l'éthanol par le foie, l'oxydation de l'éthanol n'augmente pas de façon proportionnelle à l'augmentation de l'activité enzymatique. Ainsi, les sujets possédant les sous-unités β3, par exemple, n'ont une augmentation du métabolisme de l'alcool que de 20 % malgré des activités enzymatiques potentiellement très élevées (Thomasson et coll., 1995), suggérant que le taux de réoxydation du NADH est limitant. L'incapacité à accroître l'oxydation de l'acétaldéhyde qui s'accumule peut également limiter l'activité de l'ADH.

Les génotypes de l'ADH ont été associés à des différences de consommation d'alcool. Les sujets possédant un allèle *ADH2*2* (enzyme très active) ont un risque de consommation excessive d'alcool diminué. La prévalence de l'*ADH3*1* semble prédominante chez les sujets ne consommant pas excessivement de l'alcool, mais semble plus liée à la présence de l'allèle *ADH2*2* qu'à un effet propre. En effet, les allèles *ADH2*2* et *ADH3*1* sont voisins sur le chromosome et peuvent donc être transmis ensemble. Le fait que l'allèle *ADH2*2* soit « protecteur » contre la consommation excessive d'alcool a été retrouvé dans toutes les ethnies (Asiatiques, Maoris néo-zélandais ou Caucasoïdes) (Crabb, 1995 ; Li et coll., 2001 ; Borras et coll., 2000).

Cytochrome P4502E1 (CYP2E1)

La deuxième voie d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde la mieux établie est la voie microsomale ou MEOS (Lieber et de Carli, 1968) qui fait intervenir principalement le CYP2E1 (Koop et Coon, 1986). Cette enzyme appartient à la superfamille des cytochromes P450 qui utilisent le NADPH et l'oxygène comme cofacteurs. D'autres isoenzymes du P450, les CYP1A2 et CYP3A4, peuvent également contribuer au métabolisme de l'éthanol (Salmela et coll., 1998). Ces enzymes membranaires sont localisées principalement dans le réticulum endoplasmique. Le Km du CYP2E1 pour l'éthanol est d'environ 10 mM (0,5 g/l). Des radicaux libres sont produits au cours du métabolisme de l'éthanol par le CYP2E1 (Eckström et Ingelman-Sundberg, 1989), notamment des radicaux hydroxyles ($^{\bullet}OH$) qui vont participer à l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde et à la formation de radicaux hydroxyéthyles (Albano et coll., 1999) impliqués dans la toxicité de l'éthanol. Le CYP2E1 possède également la capacité d'oxyder l'acétaldéhyde en acétate et son affinité pour l'acétaldéhyde est environ 1 000 fois plus grande que pour l'éthanol (Terelius et coll., 1991 ; Bell-Parikh et Guengerich, 1999). Le CYP2E1

catalyse de façon spécifique le métabolisme de nombreuses molécules, plus de 100 substrats étant connus à l'heure actuelle (tableau 2.III).

Tableau 2.III : Principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs du CYP2E1

Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
Benzène	Diméthylsulfoxyde	Chlorméthiazole
Acétone	Acétone	Diallylsulfide
Chloroforme	Pyrazole	Diethyldithiocarbamate
Acétonitrile	Benzène	Disulfiram
Dapsone	Isopropanol	Malotilate
Aniline	**Éthanol**	4-Méthylpyrazole
Chlorure de vinyle	Isoniazide	Phénéthylisothiocyanate
Chlorzoxazone	Pyridine	
Enflurane	Trichloréthylène	
Éthanol		
Ether	Diabète	
Glycérol	Jeûne	
Halothane	Obésité	
Nitrosamines		
Paracétamol		
Phénol		
p-nitrophénol		
Pyrazole		
Pyridine		
Styrène		
Tétrachlorure de carbone		

Parmi ces molécules, certaines sont des substrats endogènes (acétone, acides gras), d'autres proviennent de l'alimentation (éthanol, nitrosamines…), d'autres sont des médicaments (anesthésiques, paracétamol, chlorzoxazone…) ou des solvants organiques industriels (benzène, trichloréthylène, styrène…). La chlorzoxazone, médicament myorelaxant utilisé couramment aux États-Unis, est un excellent substrat pour le CYP2E1. Elle peut être utilisée aussi bien *in vitro* (Peter et coll., 1990) qu'*in vivo* (Lucas et coll., 1999) pour mesurer l'activité de l'enzyme. Il a été très récemment montré que l'acide rétinoïque était également un substrat pour le CYP2E1. Son métabolisme par le CYP2E1 entraîne une diminution des récepteurs à l'acide rétinoïque impliqués dans la transduction du signal rétinoïde. Ceci peut avoir des répercussions sur la prolifération cellulaire et la transformation maligne (Liu et coll., 2001).

Régulation de l'expression du CYP2E1

Le CYP2E1 est exprimé en grande quantité au niveau de l'hépatocyte, et en quantité 10 à 100 fois plus faible dans les cellules de Kupffer (Koivisto et coll., 1996) et les tissus extrahépatiques (poumons, œsophage, intestin, cerveau, lymphocytes...) (pour revue Lieber, 1999). La répartition du CYP2E1 dans les hépatocytes n'est pas homogène. Les plus grandes concentrations sont retrouvées dans la région périveineuse du lobule hépatique (Lindros et coll., 1990), là où l'induction par l'éthanol et la toxicité sont le plus prononcées.

Chez le rat, l'activation du gène codant pour le CYP2E1 a lieu un jour après la naissance (Ueno et Gonzales, 1990). Le CYP2E1 augmente jusqu'à l'âge adulte et reste ensuite stable au cours de la vie, mais la variabilité interindividuelle des taux de CYP2E1 est grande chez l'homme et résulte probablement des différentes inductions dues à des facteurs environnementaux (Le Marchand et coll., 1999). La régulation hormonale du CYP2E1 a été essentiellement étudiée chez l'animal et dans divers modèles expérimentaux cellulaires (Lieber, 1999).

À la différence de la voie de l'ADH, la voie microsomale du CYP2E1 est inductible par l'alcool. Cette induction est observée soit à la suite de l'administration d'une seule dose forte d'éthanol (4 g/kg chez le rat) (Petersen et coll., 1982), soit au cours de l'alcoolisation chronique (Roberts et coll., 1994 ; Mishin et coll., 1998 ; Lucas et coll., 1995a) ; elle est potentialisée chez l'animal par l'association de l'alcoolisation avec une diète enrichie en acides gras insaturés (Takahashi et coll., 1992). L'induction du CYP2E1 par l'alcool peut se faire selon deux mécanismes :

- stabilisation de l'enzyme par son substrat, résultant d'une diminution de la dégradation de l'enzyme. Chez le rat, la demi-vie de la protéine ainsi stabilisée serait de 37 heures au lieu de 7 heures pour la protéine constitutionnelle (Roberts et coll., 1995) ;
- activation transcriptionnelle du gène pour des fortes concentrations d'alcool (Badger et coll., 1993).

L'induction du CYP2E1 concerne aussi bien les tissus hépatiques qu'extrahépatiques (Roberts et coll., 1994 ; Montoliu et coll., 1995). Chez l'homme, Takahashi et coll. (1993) ont montré que l'alcoolisation chronique induisait le CYP2E1 dans la zone périveineuse du lobule hépatique et était accompagnée d'une augmentation de l'ARNm corrélée avec la quantité de protéine. Après arrêt de l'intoxication alcoolique, le taux de CYP2E1 diminue rapidement pour retrouver le taux de base en 5 jours environ (Perrot et coll., 1989 ; Lucas et coll., 1995b ; Mishin et coll., 1998).

Certains solvants (acétone, benzène), médicaments (isoniazide) et conditions physiopathologiques (jeûne, diabète ou obésité) sont également des inducteurs du CYP2E1 (tableau 2.III). Un régime alimentaire dépourvu de méthionine et de choline provoque chez le rat une stéatohépatite associée à une induction du CYP2E1 (Weltman et coll., 1996). Cette induction du CYP2E1

se retrouve également chez l'homme atteint de stéatohépatite d'origine non alcoolique (Weltman et coll., 1998).

Le mécanisme d'induction du CYP2E1 varie selon l'inducteur (tableau 2.IV). Il est complexe et peut intervenir à différents niveaux : transcriptionnel, prétraductionnel, traductionnel et post-traductionnel (pour revue Koop et Tierney, 1990).

Tableau 2.IV : Mécanismes d'induction du CYP2E1

Inducteur	Niveau de régulation
Naissance, jeûne, alcoolisation chronique	Transcription
Diabète	Stabilisation de l'ARN messager
Isoniazide	Efficacité de la traduction
Éthanol, imidazole, isoniazide, acétone	Stabilisation de l'enzyme

À l'inverse, on connaît également des inhibiteurs du CYP2E1 (tableau 2.III), dont certains sont des médicaments (chlorméthiazole, disufiram, malotilate), alors que d'autres, tels que le diallylsulfide (ail) ou le phénéthylthiocyanate (crucifères) se trouvent dans l'alimentation.

Polymorphisme génétique du CYP2E1

Le gène du CYP2E1 est situé sur le chromosome 10. Il se compose d'environ 11 kb et 9 exons (Song et coll., 1986). Plusieurs polymorphismes génétiques ont été décrits pour le CYP2E1 chez l'homme (Nedelcheva et coll., 1996), mais aucun polymorphisme important n'affecte la partie codante du gène (Itoga et coll., 1999). Deux sites ont été plus particulièrement étudiés :

- le site de restriction *Rsa I*, en complet déséquilibre de liaison avec le site *PstI* (Hayashi et coll., 1991), est situé dans la partie 5'-régulatrice du gène. Il permet de caractériser les allèles c1 (commun) et c2 (muté). Cette mutation augmente le taux de transcription *in vitro* d'un gène *reporter*, mais des résultats contradictoires concernant l'expression ou l'activité de l'enzyme ont été obtenus *in vivo* : dans certaines études, la présence de l'allèle muté est associée à une activité transcriptionnelle augmentée (Watanabe et coll., 1994), alors que, dans d'autres études, aucune différence d'expression ou d'activité n'a été retrouvée (Carrière et coll., 1996 ; Powell et coll., 1998). À l'inverse, certaines études ont montré que l'allèle muté était plutôt associé à une diminution de l'activité de la protéine (Le Marchand et coll., 1999) ou de son inductibilité (Lucas et coll., 1995b) ;
- le site de restriction *Dra I*, situé dans l'intron 6, est partiellement lié au site *RsaI* et permet de caractériser les allèles D et C (Hirvonen et coll., 1993).

La fréquence des allèles mutés du *CYP2E1* diffère selon les ethnies (tableau 2.V). Elle est relativement faible chez les Caucasoïdes (2 % à 8 %) comparativement aux Asiatiques (20 % à 28 %).

Tableau 2.V : Fréquence (%) des allèles rares *c2* (*Rsa*I) et *C* (*Dra*I) et *CYP2E1*1D* (répétition) en fonction de l'ethnie

		Fréquence (%)		
Auteurs	Ethnie	*c2* (*Rsa*I)	*C* (*Dra*I)	*CYP2E1*1D*
Lucas et coll., 1996 ; Plee-Gautier et coll., 2001 ; Mc Carver et coll., 1998	Caucasoïdes	2,5	7,9	1,5 à 6,9
Stephens et coll., 1994 ; Hu et coll., 1999	Asiatiques	28,0	24,0	20,0
Lucas, présentation personnelle	Indiens d'Amérique	12,0	17,0	-
Stephens et coll., 1994 ; Mc Carver et coll., 1998	Afro-Américains	1,0	8,0	20,0

En raison du rôle joué par le CYP2E1 dans le développement des hépatopathies et dans l'activation de procarcinogènes, une association de ces deux polymorphismes avec les maladies hépatiques dues à l'alcool ou avec différents types de cancer a été recherchée dans de nombreuses études (métaanalyse Wong et coll., 2000). Des résultats contradictoires ont été obtenus, ce qui laisse penser que ces allèles mutés ne sont pas des facteurs de risque importants dans la survenue de ces maladies.

Récemment, un polymorphisme de répétition, situé dans la partie 5'-régulatrice du gène, a été décrit (Mc Carver et coll., 1998 ; Hu et coll., 1999). L'allèle *CYP2E1*1D* serait associé à une augmentation de l'inductibilité du gène sous l'influence de l'alcool ou de l'obésité. Cependant, ces premiers résultats demandent à être confirmés dans des populations où la fréquence de ce polymorphisme est importante (Asiatiques et Afro-Américains), car une étude menée chez des Caucasoïdes n'a pas permis de démontrer de façon claire une différence d'activité chez des hétérozygotes (Plée-Gautier et coll., 2001).

Influence du CYP2E1 et de ses polymorphismes génétiques sur le métabolisme et la consommation d'alcool

Les contributions respectives des différents systèmes enzymatiques responsables du métabolisme de l'alcool ne sont pas clairement définies. Il semble que le CYP2E1 soit responsable d'environ 10 % du métabolisme de l'éthanol à l'état non induit. Le taux de CYP2E1 est multiplié par 5 à 10 chez les consommateurs excessifs d'alcool, mais la vitesse d'élimination de l'alcool n'est augmentée que de 10 % à 20 % (Lands, 1998).

En ce qui concerne les polymorphismes génétiques du *CYP2E1*, aucune étude n'a pu établir une relation claire entre le génotype et l'activité enzymatique du

CYP2E1 ou entre le génotype et la vitesse d'élimination de l'alcool (Ueno et coll., 1996 ; Yoshihara et coll., 2000). Ceci rend probablement compte des multiples facteurs environnementaux influençant le métabolisme de l'alcool. Le polymorphisme génétique du *CYP2E1* n'a pas souvent été trouvé associé à une consommation excessive et chronique d'alcool. Seules deux études ont montré une fréquence accrue des allèles mutés C (polymorphisme *DraI*) chez les consommateurs excessifs (Iwahashi et coll., 1998 ; Lucas et coll., 1996).

Aldéhyde déshydrogénase

L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Celle-ci appartient à une superfamille d'enzymes comprenant 16 gènes chez l'homme (Vasiliou et Pappa, 2000). Comme l'ADH, elle est NAD^+ dépendante (Smith, 1986). Ces enzymes ont une large spécificité de substrat pour les aldéhydes aromatiques et aliphatiques. Elles oxydent les aldéhydes en leur acide carboxylique correspondant. La réaction est thermodynamiquement irréversible dans les conditions physiologiques. Ces enzymes ont des constantes d'inhibition fortes pour le NADH à la différence de nombreuses déshydrogénases qui sont inhibées pendant le métabolisme de l'éthanol. Ainsi, les ALDH restent actives malgré l'augmentation du rapport $NADH/NAD^+$ qui a lieu au cours du métabolisme de l'éthanol (Crabb, 1995).

Les deux isoenzymes les plus importantes dans le métabolisme de l'éthanol sont l'ALDH1 et l'ALDH2 (ALDH1A1 et ALDH2 selon la nouvelle nomenclature recommandée, Vasiliou et coll., 1999), toutes deux homotétramériques (Smith, 1986). L'ALDH1, cytosolique, possède des variants responsables de différences de sensibilité à l'éthanol, même si la base moléculaire de ces différences n'est pas élucidée (Yoshida, 1992). Son Km pour l'acétaldéhyde est de l'ordre de 50-100 µM et elle est sensible à l'inhibition *in vitro* par le disulfiram. Elle possède une forte affinité pour le rétinal (Km = 60 nM à pH 7,5, (Yoshida et coll., 1992). L'ALDH2, mitochondriale, a une affinité pour l'acétaldéhyde beaucoup plus forte que l'ALDH1 (Km < 1 µM) et est responsable de la majeure partie de l'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate. Elle est moins sensible à l'inhibition par le disulfiram. La mesure de l'activité ALDH dans le foie de sujets déficients pour l'ALDH2 suggère qu'environ 40 % de l'activité totale du foie est liée à l'ALDH2 et 60 % à l'ALDH1 ou aux autres isoformes (Crabb, 1995). L'activité de l'ALDH est également diminuée au cours de l'alcoolisme chronique (Lin et coll., 1984 ; Argawal et coll., 1987), mais remonte après quelques semaines de sevrage. Une autre ALDH a été détectée au niveau des mitochondries. Elle a été appelée ALDHx ou ALDH5 (ALDH1B1 selon la nouvelle nomenclature). Son Km pour l'acétaldéhyde est égal à 30 µM, suggérant qu'elle pourrait jouer un rôle dans le métabolisme de l'éthanol (Stewart et coll., 1995).

Régulation de l'expression de l'ALDH

L'enzyme paraît être répartie de façon homogène dans l'acinus hépatique, avec une légère prédominance dans la zone périportale des hépatocytes, en accord avec une augmentation de la toxicité de l'acétaldéhyde dans la zone péricentrale (Chen et coll., 1992). Les ARN messagers des ALDH 1, 2 et 5 sont présents dans le foie (en grande quantité), mais également dans de très nombreux autres tissus : rein, muscle, cœur (en quantité relativement abondante) et placenta, cerveau, pancréas (en quantité plus faible), suggérant que ces tissus seront également des cibles privilégiées pour la toxicité par l'acétaldéhyde (Crabb, 1995). Le contrôle génétique de l'expression de l'ALDH est en cours d'étude. Le promoteur de l'ALDH2 contient un site de liaison pour un facteur de transcription ubiquitaire (Stewart et coll., 1996) qui joue probablement un rôle dans l'expression du gène à faible niveau dans la plupart des tissus. D'autres sites de liaison plus complexes ont également été identifiés en amont et seraient impliqués dans l'expression plus forte du gène au niveau du rein et du foie (Li et coll., 2001).

Polymorphisme génétique de l'ALDH

Plusieurs variants de l'ALDH1 existent chez l'homme, tous basés sur le métabolisme de l'éthanol (Yoshida, 1992). La nature de ces variants reste à déterminer sur le plan moléculaire. Un polymorphisme génétique a principalement été mis en évidence au niveau 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 présente chez environ 50 % des Asiatiques (Goedde et coll., 1979). La mutation responsable correspond à la substitution d'une lysine par un acide glutamique à la position 487 du polypeptide, sur le site de fixation du coenzyme, entraînant une augmentation d'un facteur 100 du Km du NAD^+, rendant l'enzyme inactive dans les conditions physiologiques (Crabb et coll., 1989). L'allèle commun est appelé *ALDH2*1* et l'allèle mutant *ALDH2*2*. Le déficit en ALDH2 est un trait dominant : les hétérozygotes comme les homozygotes présentent une activité enzymatique déficiente. La conséquence de cette ALDH inactive est une accumulation d'acétaldéhyde associée à un afflux de sang (« *flush* ») facial et à des signes d'intolérance à l'alcool (maux de tête, hypotension, tachycardie, faiblesse musculaire, brûlures épigastriques), semblables aux effets rencontrés lors de l'administration de disulfiram (effet « antabuse »). La fréquence élevée de l'*ALDH2*2* dans certaines populations pourrait résulter d'une sélection par leur résistance aux effets délétères de toxines alimentaires et de maladies infectieuses grâce à leur enzyme inactive (Goldman et Enoch, 1990).

Un nouveau polymorphisme a été décrit dans la partie 5'-régulatrice du gène de l'ALDH2 (Harada et coll.,1999 ; Chou et coll., 1999). Ce polymorphisme est commun chez les Asiatiques, les Afro-Américains et les Caucasoïdes (fréquences respectives de l'allèle A 0,17, 0,34, et 0,44) et pourrait affecter l'activité de l'enzyme ou sa régulation. Il est moins fréquent chez les Japonais

consommateurs excessifs que chez les non-consommateurs excessifs homozygotes pour l'ALDH2*1 (fréquence de l'allèle rare 0,016 *versus* 0,068). Une activité diminuée, suggérée par des expériences réalisées *in vitro*, pourrait engendrer des réactions d'aversion envers l'alcool et moduler le risque d'alcoolisme.

Des études récentes ont montré que l'*ALDH5* est également polymorphique (Sherman et coll., 1993). Les études sur un nombre limité de sujets n'ont pas montré d'association entre les différents génotypes de l'*ALDH5* et la consommation excessive d'alcool chez les Caucasoïdes.

Influence de l'ALDH et de ses polymorphismes génétiques sur le métabolisme et la consommation d'alcool

L'activité de l'ALDH n'est pas limitante dans le métabolisme de l'éthanol. On considère que tout l'acétaldéhyde généré par l'ADH est métabolisé par l'ALDH. Cependant, la situation change lorsque l'on est en présence d'individus ayant une ALDH2 déficiente. Chez ces individus, les concentrations d'acétaldéhyde sont très augmentées après ingestion d'alcool (Wall et coll., 1997) et on peut donc s'attendre à une inhibition de l'activité de l'ADH par l'acétaldéhyde. L'*ALDH2*2* étant dominant, les hétérozygotes auront des activités enzymatiques intermédiaires entre celles des homozygotes *ALDH2*1* et *ALDH 2*2*. Bien que les études sur l'effet de l'ALDH2 déficiente soient limitées à cause des effets néfastes observés, des taux d'élimination d'alcool diminués ont été observés chez ces sujets (Crabb, 1995). Les concentrations augmentées d'acétaldéhyde observées chez les consommateurs excessifs après ingestion d'alcool sont généralement associées à une augmentation, plutôt qu'à une diminution, de l'élimination de l'alcool, mais ceci reflète alors probablement l'induction du CYP2E1 qui oxyde à la fois l'éthanol en acétaldéhyde puis l'acétaldéhyde en acétate.

Il est maintenant établi que la présence de l'allèle *ALDH2*2* protège fortement contre la consommation excessive d'alcool (Peterson et coll., 1999 ; Chen et coll., 1999a). En effet, une ALDH déficiente est associée à une réduction de la quantité et de la fréquence de l'ingestion d'alcool, l'accumulation d'acétaldéhyde dans le sang provoquant des réactions désagréables qui dissuadent de consommer. Les sujets homozygotes sont protégés d'une consommation excessive du fait de la sévérité de leur « *flush* », mais cette protection ne tient en réalité qu'à l'abstinence qu'elle entraîne. Il semble que cet effet protecteur diminue au fil du temps, du fait de changements environnementaux et culturels. En revanche, s'il y a consommation d'alcool, les taux d'acétaldéhyde plus élevés entraînent des risques plus grands de développer un cancer de l'œsophage ou du tractus aérodigestif (Yokoyama et coll., 1999). Il faut également souligner que les individus ayant une ALDH2 déficiente sont plus susceptibles à la toxicité de certains solvants industriels nécessitant une activité ALDH dans leur processus de détoxication, comme par exemple le 2-méthoxyéthanol (Kitagawa et coll., 2000).

Conséquences métaboliques et toxiques de l'oxydation de l'éthanol

De très nombreuses études ont montré que les principaux facteurs responsables de désordres métaboliques et de la toxicité de l'éthanol étaient l'augmentation du NADH, la production d'acétaldéhyde, la génération de radicaux libres et l'induction du CYP2E1 (Lieber, 1997b, 1999).

Augmentation du rapport NADH/NAD^+

Dans le foie, la principale conséquence métabolique de l'oxydation de l'éthanol est l'augmentation du rapport NADH/NAD^+ (NAD^+ étant le coenzyme des ADH et ALDH), ce qui entraîne une perturbation du métabolisme des glucides et des lipides. Il existe ainsi une augmentation de la transformation des pyruvates en lactates, avec plusieurs conséquences : freinage de la néoglycogenèse à partir des pyruvates, favorisant l'hypoglycémie qui peut être induite également par d'autres mécanismes, hyperlactacidémie susceptible de conduire à une acidose ou à une hyperuricémie, ou de jouer un rôle dans les crampes musculaires, ou bien encore de favoriser la fibrose hépatique. On observe également une augmentation intrahépatique de L-glycérol-3-phosphate utilisé dans la synthèse des triglycérides, de même qu'une diminution du catabolisme des acides gras par inhibition de la (-oxydation, favorisant l'accumulation de triglycérides dans le foie (stéatose).

La poursuite de l'oxydation de l'éthanol rend nécessaire la réoxydation cytosolique du NADH en NAD^+. Cette réoxydation implique la participation des mitochondries pour le transfert des équivalents réducteurs à travers la membrane mitochondriale, *via* des navettes dont la principale est la navette malate-aspartate.

Production d'acétaldéhyde

L'acétaldéhyde, métabolite très toxique car très réactif, est un intermédiaire obligatoire dans le métabolisme oxydatif de l'éthanol. Ce composé est capable de former des adduits aux molécules environnantes (protéines, enzymes, glutathion…). Ces adduits ont été retrouvés aussi bien au niveau du foie que du cerveau (Rintala et coll., 2000) : ils modifient les propriétés de certaines protéines (diminution de l'activité enzymatique, transformation en protéines antigéniques à l'origine de réactions immunologiques). Les adduits acétaldéhyde-protéine stimulent en outre la production de collagène. L'acétaldéhyde est par ailleurs particulièrement toxique pour la mitochondrie : il favorise la mort cellulaire en diminuant le glutathion réduit et en augmentant la peroxydation lipidique et les effets toxiques des radicaux libres. L'acétaldéhyde traverse le placenta, diminue la méthylation de l'ADN fœtal et peut contribuer au syndrome d'alcoolisation fœtale.

Ces réactions sont cependant limitées par le maintien de concentrations très basses en acétaldéhyde par l'ALDH. Après ingestion d'éthanol, la concentration circulante en acétaldéhyde est inférieure à 1 µM, grâce à l'ALDH dont le Km pour l'acétaldéhyde est très bas, la vitesse de réaction étant supérieure à celle de la transformation d'éthanol en acétaldéhyde. Les concentrations d'aldéhyde circulantes sont augmentées chez les consommateurs excessifs chroniques.

Formation de radicaux libres

De nombreuses études ont mis en évidence la production de radicaux libres lors du métabolisme de l'éthanol. Ces radicaux libres sont à l'origine de la lipoperoxydation des membranes. Ils peuvent provenir de l'activité microsomale liée au CYP2E1, de la chaîne respiratoire mitochondriale, source physiologique de radicaux libres ou de l'oxydation de l'acétaldéhyde par la xanthine oxydase (Nordmann, 1994). Leur production est nettement liée à la présence de fer non lié à des protéines. Différents modèles expérimentaux ont montré un lien entre l'induction du CYP2E1, la peroxydation lipidique et la toxicité hépatique (Nanji et coll., 1994 ; Wu et Cederbaum, 2000).

L'utilisation d'inhibiteurs du CYP2E1 a permis de mettre en évidence le rôle de cette enzyme dans la peroxydation lipidique et la toxicité hépatique de l'alcool (Morimoto et coll., 1995). Cependant, les cellules de Kupffer semblent jouer un rôle important dans l'initiation de cette toxicité chez le rat (Koop et coll., 1997). Le métabolisme de l'éthanol par le CYP2E1 produit différentes sortes d'espèces radicalaires pouvant être impliquées dans la lipoperoxydation : anions superoxydes conduisant, en présence d'eau oxygénée et de fer, à la formation de radicaux hydroxyles très réactifs, et radicaux hydroxyéthyles provenant de l'attaque de l'éthanol par les radicaux hydroxyles, ou formés directement par le CYP2E1 (Albano et coll., 1999). Les radicaux hydroxyéthyles attaquent à leur tour les molécules environnantes et forment des adduits aux protéines (Clot et coll., 1996). Ceux-ci donnent naissance à des anticorps (Clot et coll., 1997) dont la quantité est corrélée à l'activité du CYP2E1 chez les consommateurs excessifs d'alcool (Dupont et coll., 1998). Des anticorps anti-CYP2E1 et anti-CYP3A ont également été mis en évidence chez des consommateurs excessifs d'alcool (Lytton et coll., 1999).

La production de radicaux libres par le CYP2E1 ne semble pas être le principal facteur responsable du stress oxydant observé en cas de consommation excessive d'alcool, l'activité du CYP2E1 et le taux de différents marqueurs du stress oxydant n'étant pas corrélés chez des patients consommateurs excessifs chroniques (Dupont et coll., 2000).

Induction du CYP2E1 et activation de certains xénobiotiques et procarcinogènes

Le CYP2E1 peut également, en dehors de toute consommation d'alcool, métaboliser un certain nombre de xénobiotiques (solvants industriels, médicaments, procarcinogènes (Guengerich et Shimada, 1991) conduisant à des métabolites parfois plus toxiques que leurs précurseurs (tableau 2.VI).

Tableau 2.VI : Principaux xénobiotiques activés par le CYP2E1 (d'après Koop et Tierney, 1990)

Substrat	Produit	Toxicité
Benzène/phénol	Phénol/hydroquinone	Leucémie
N-nitrosodiméthylamine	Ion méthyl carbonium	Tumeur hépatique
Paracétamol	Benzoquinone-imine	Toxicité hépatique
Tétrachlorure de carbone	Radical trichlorométhyle	Toxicité hépatique
Éthanol	Acétaldéhyde	Dommages hépatiques

Ainsi, à titre d'exemple, le paracétamol est métabolisé en un composé hépatotoxique, la N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) éliminé après conjugaison avec le glutathion (Park, 1996). Chez le consommateur chronique d'alcool, l'activité du CYP2E1 est augmentée et les réserves en glutathion diminuées, ce qui abaisse le seuil de toxicité de ce médicament. De même, les nitrosamines présentes dans l'environnement (aliments, boissons, fumée de cigarette) sont activées par le CYP2E1 en un carbocation génotoxique (Yoo et coll., 1988) responsable de la carcinogénicité de ces molécules. Il a été montré que l'alcool, inducteur du CYP2E1, potentialisait cette carcinogénicité.

En conclusion, des progrès considérables ont été effectués dans la compréhension du métabolisme de l'éthanol et de l'acétaldéhyde par l'ADH et l'ALDH, même si les étapes limitantes de ces réactions demandent encore à être étudiées. L'importance des isoenzymes hépatiques sur la consommation d'alcool et sa toxicité doit être soulignée, le meilleur exemple étant l'ALDH : en effet, si une activité ALDH très basse a un effet dissuasif pour la consommation d'alcool et constitue donc un facteur protecteur contre une consommation excessive, elle est à l'inverse un facteur de risque pour la toxicité en cas de consommation d'alcool. Ces dernières années ont vu également s'intensifier les recherches sur une autre enzyme du métabolisme de l'éthanol, le CYP2E1, dont on essaie de préciser le rôle dans la toxicité de l'éthanol et le stress oxydant. Si la connaissance des mécanismes progresse grâce à différents modèles expérimentaux, l'expression et la régulation de cette enzyme chez l'homme sont encore mal connues. Le métabolisme non hépatique de l'éthanol (cerveau, estomac…) demande également à être mieux connu : même si ces tissus contribuent de façon peu significative à l'élimination de l'alcool, une

meilleure connaissance de ce métabolisme devrait aider à la compréhension de la toxicité de l'alcool dans ces tissus.

BIBLIOGRAPHIE

ALBANO E, FRENCH S, INGELMANN-SUNDBERG M. Hydroxyethyl radicals in ethanol hepatotoxicity. *Frontiers in Bioscience* 1999, **4** : 533-540

ANG HL, DELTOUR L, ZGOMBIC-KNIGHT M, WAGNER MA, DUESTER G. Expression patterns of class I and class IV alcohol dehydrogenase genes in developing epithelia suggest a role for alcohol dehydrogenase in local retinoic acid synthesis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1050-1064

ARGAWAL DP, VOLKENS T, HAFER G, GOEDDE HW. Erythrocyte aldehyde dehydrogenase : studies of properties and change in acute and chronic alcohol intoxication. *Prog Clin Biol Res* 1987, **232** : 85-101

BADGER TM, HUANG J, RONIS M, LUMPKIN CK. Induction of cytochrome P4502E1 during ethanol exposure occurs via transcription of the CYP2E1 gene when blood concentrations are high. *Biochem Biophys Res Commun* 1993, **190** : 780-785

BARAONA E, ABITTAN CS, DOHMEN K, MORETTI M, POZZATO G et coll. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 502-507

BELL-PARIKH LC, GUENGERICH FP. Kinetics of cytochrome P450 2E1-catalyzed oxidation of ethanol to acetic acid via acetaldehyde. *J Biol Chem* 1999, **274** : 23833-23840

BORRAS E, COUTELLE C, ROSELL A, FERNANDEZ-MUIXI F, BROCH M et coll. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in europeans : the ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1. *Hepatology* 2000, **31** : 984-989

BOSRON WF, CRABB DW, HOUSINGER TA, LI TK. Effect of fasting on the activity and turnover of rat liver alcohol dehydrogenase. *Alcohol Clin Exp Res* 1984, **8** : 196-200

BOSRON WF, LI TK. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology* 1986, **6** : 502-510

CARRIERE V, BERTHOU F, BAIRD S, BELLOC C, BEAUNE P, DE WAZIERS I. Human cytochrome P4502E1 : from genotype to phenotype. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 203-211

CHEN L, SIDNER RA, LUMENG L. Distribution of alcohol dehydrogenase and the low Km form of aldehyde dehydrogenase in isolated perivenous and periportal hepatocytes in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 23-29

CHEN CC, LU RB, CHEN YC, WANG MF, CHANG YC, LI TK, YIN SJ. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *Am J Hum Genet* 1999a, **65** : 795-807

CHEN YC, LU RB, PENG GS, WANG MF, WANG HK et coll. Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele. *Alcohol Clin Exp Res* 1999b, **23** : 1853-1860

CHOU MY, STEWART MJ, CARR LG, ZHENG D, STEWART TR et coll. An A/G polymorphism in the promoter of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) : effects of the sequence variant on transcription factor binding and promoter strength. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 963-968

CLOT P, ALBANO E, ELIASSON E, TABONE M, ARICO S et coll. Cytochrome P4502E1 hydroxyethyl radical adducts as the major antigen in autoantibody formation among alcoholics. *Gastroenterology* 1996, **111** : 206-216

CLOT P, PAROLA M, BELLOMO G, DIANZANI U, CARINI R et coll. Plasma membrane hydroxyethyl radical adducts cause antibody-dependent cytotoxicity in rat hepatocytes exposed to alcohol. *Gastroenterology* 1997, **113** : 265-276

CRABB DW, BOSRON WF, LI TK. Steady-state kinetic properties of purified rat liver alcohol dehydrogenase : application to predicting alcohol elimination in vivo. *Arch Biochem Biophys* 1983, **224** : 299-309

CRABB DW, EDENBERG HJ, BOSRON WF, LI TK. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. *J Clin Invest* 1989, **83** : 314-316

CRABB DW, EDENBERG HJ. Gene regulation of alcohol metabolizing enzymes. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 113A-116A

CRABB DW. Ethanol oxidizing enzymes : roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease. *Prog Liver Dis* 1995, **13** : 151-172

DUPONT I, BODENEZ P, BERTHOU F, SIMON B, BARDOU LG, LUCAS D. Cytochrome P-450 2E1 activity and oxidative stress in alcoholic patients. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 98-103

DUPONT I, LUCAS D, CLOT P, MENEZ C, ALBANO E. Cytochrome P4502E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. *J Hepatol* 1998, **28** : 564-571

ECKSTRÖM G, INGELMAN-SUNDBERG M. Rat liver microsomal NADPH-supported oxidase activity and lipid peroxidation dependent on ethanol-inducible cytochrome P450 (P450 IIE1). *Biochem Pharmacol* 1989, **38** : 1313-1319

EDENBERG HJ. Regulation of the mammalian alcohol dehydrogenase genes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2000, **64** : 295-341

EHRIG T, BOSRON WF, LI TK. Alcohol and aldehyde dehydrogenase. *Alcohol Alcohol* 1990, **25** : 105-116

GOEDDE HW, HARADA S, ARGAWAL DP. Racial difference in alcohol sensitivity : a new hypothesis. *Human Genetics* 1979, **51** : 331-334

GOLDMAN D, ENOCH MA. Genetic epidemiology of ethanol metabolic enzymes : a role for selection. *World Rev Nutr Diet* 1990, **63** : 143-160

GUENGERICH FP, SHIMADA T. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P450 enzymes. *Chem Res Toxicol* 1991, **4** : 391-407

HARADA S, OKUBO T, NAKAMURA T, FUJII C, NOMURA F et coll. A novel polymorphism (-357 G/A) of the ALDH gene : linkage disequilibrium and an association with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 958-962

HARDING PP, DUESTER G. Retinoic acid activation and thyroid hormone repression of the human alcohol dehydrogenase gene ADH3. *J Biol Chem* 1992, **267** : 14145-14150

HAYASHI S, WATANABE J, KAWAJIRI K. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation. *J Biochem* 1991, **110** : 559-565

HIRVONEN A, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, ANTILLA S, KARJALAINEN A, VAINIO H. The human CYP2E1 gene and lung cancer. *Dra*I and *Rsa*I restriction fragment length polymorphisms in a finnish study population. *Carcinogenesis* 1993, **14** : 85-88

HU Y, HAKKOLA J, OSCARSON M, INGELMAN-SUNDBERG M. Structural and functional characterization of the 5'-flanking region of the rat and human cytochrome P450 2E1 genes : identification of a polymorphic repeat in the human gene. *Biophys Biochem Res Comm* 1999, **263** : 286-293

ITOGA S, NOMURA F, HARADA S, TSUTSUMI M, TAKASE S, NAKAI T. Mutations in the exons and exon-intron junction regions of human cytochrome P-4502E1 gene and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 13S-16S

IWAHASHI K, AMENO K, KINOSHITA H, NAKAMURA K, MIYATAKE R et coll. CYP2E1, ALDH2 and ADH2 genotypes and blood ethanol elimination kinetics. *Clin Chim Acta* 1996, **255** : 85-87

IWAHASHI K, AMENO S, AMENO K, OKADA N, KINOSHITA H et coll. Relationship between alcoholism and C/D polymorphism. *Neuropsychobiology* 1998, **38** : 218-221

JÖRNVALL H, HEMPEL J, VALLE BERT. Structures of human aldehyde dehydrogenases. *Enzyme* 1987, **37** : 5-18

KITAGAWA K, KAWAMOTO T, KUNUGITA N, TSUKIYAMA T, OKAMOTO K et coll. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 associates with oxidation of methoxyacetaldehyde ; in vitro analysis with liver subcellular fraction derived from human and Aldh2 gene targeting mouse. *Febs Lett* 2000, **476** : 306-311

KLOTZ U, AMMON E. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1998, **54** : 7-12

KOIVISTO T, MISHIN VM, MAK KM, COHEN PA, LIEBER CS. Induction of cytochrome P-4502E1 by ethanol in rat Kupffer cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 207-212

KOIVUSALO M, BAUMANN M, UOTILA L. Evidence for the identity of glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase and class III alcohol dehydrogenase. *FEBS Letters* 1989, **257** : 105-109

KOOP DR, COON MJ. Ethanol oxidation and toxicity : role of alcohol-P450 oxygenase. *Alcohol Clin Exp Res* 1986, **10** : 44S-49S

KOOP DR, KLOPFENSTEIN B, IIMURO Y, THURMAN RG. Gadolinium chloride blocks alcohol-dependent liver toxicity in rats treated chronically with intragastric alcohol despite the induction of CYP2E1. *Mol Pharmacol* 1997, **51** : 944-950

KOOP DR, TIERNEY DJ. Multiple mechanisms in the regulation of ethanol-inducible cytochrome P450 IIE1. *Bioassays* 1990, **12** : 429-435

KOOP DR. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. *FASEB J* 1992, **6** : 724-730

LAI CL, CHAO YC, CHEN YC, LIAO CS, CHEN MC et coll. No sex and age influence on the expression pattern and activities of human gastric alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1625-1632

LANDS WE. A review of alcohol clearance in humans. *Alcohol*, 1998, **15** : 147-160

LE MARCHAND L, WILKINSON GR, WILKENS LR. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity : a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 1999, **8** : 495-500

LI TK, YIN SJ, CRABB DW, O'CONNOR S, RAMCHANDANI VA. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 136-144

LIEBER CS, DE CARLI LM. Ethanol oxidation by hepatic microsomes : adaptative increase after ethanol feeding. *Science* 1968, **162** : 917-918

LIEBER CS. Cytochrome P-4502E1 : its physiological and pathological role. *Physiological Review* 1997a, **77** : 517-544

LIEBER CS. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta* 1997b, **257** : 59-84

LIEBER CS. Ethnic and gender differences in ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 417-418

LIEBER CS. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS) : the first 30 years (1968-1998)-a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 991-1007

LIN CC, POTTER JJ, MEZEY E. Erythrocyte aldehyde dehydrogenase activity in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1984, **8** : 539-541

LINDROS KO, CAI Y, PENTTILÄ K. Role of ethanol-inducible cytochrome P-450 IIE1 in carbon tetrachloride-induced damage to centrilobular hepatocytes from ethanol-treated rats. *Hepatology*, 1990, **12** : 1092-1097

LIU C, RUSSEL RM, SEITZ HK, WANG XD. Ethanol enhances retinoïc acid metabolism into polar metabolites in rat liver via induction of cytochrome P4502E1. *Gastroenterology* 2001, **120** : 179-189

LUCAS D, FERRARA R, GONZALEZ E, BODENEZ P, ALBORES A et coll. Chlorzoxazone, a selective probe for phenotyping CYP2E1 in humans. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 377-388

LUCAS D, MENEZ C, FLOCH F, GOURLAOUEN Y, SPARFEL O et coll. Cytochromes P4502E1 and P4501A1 genotypes and susceptibility to cirrhosis or upper aerodigestive tract cancer in alcoholic Caucasians. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1033-1037

LUCAS D, MENEZ C, GIRRE C, BERTHOU F, BODENEZ P et coll. Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics* 1995b, **5** : 298-304

LUCAS D, MENEZ C, GIRRE C, BODENEZ P, HISPARD E, MENEZ JF. Decrease in cytochrome P4502E1 as assessed by the rate of chlorzoxazone hydroxylation in alcoholics during the withdrawal phase. *Alcohol Clin Exp Res* 1995a, **19** : 362-366

LYTTON SD, HELANDER A, ZHANG-GOUILLON ZQ, STOKKELAND K, BORDONE R et coll. Autoantibodies against cytochromes P-4502E1 and P-4503A in alcoholics. *Mol Pharmacol* 1999, **55** : 223-233

MC CARVER DG, BYUN R, HINES RN, HICHME M, WEGENEK W. A genetic polymorphism in the regulatory sequences of human CYP2E1 : Association with increased chlorzoxazone hydroxylation in the presence of obesity and ethanol intake. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **152** : 276-281

MEZEY E, OESTERLING JE, POTTER JJ. Influence of male hormones on rates of ethanol elimination in man. *Hepatology* 1988, **8** : 742-744

MISHIN VM, ROSMAN AS, BASU P, KESSOVA I, ONETA CM, LIEBERS CS. Chlorzoxazone pharmacokinetics as a marker of hepatic cytochrome P4502E1 in humans. *Am J Gastroenterol* 1998, **93** : 2154-2161

MISHRA L, SHARMA S, POTTER JJ, MEZEY E. More rapide elimination of alcohol in women as compared with their male siblings. *Alcohol Clin Exp Res* 1989, **13** : 552-554

MONTOLIU C, SANCHO-TELLO M, AZORIN I, BURGAL M, VALLES S et coll. Ethanol increases cytochrome P4502E1 and induces oxidative stress in astrocytes. *J Neurochem* 1995, **65** : 2561-2570

MORENO A, PARES X. Purification and characterization of a new alcohol dehydrogenase from human stomach. *J Biochem* 1991, **266** : 1128-1133.

MORIMOTO M, HAGBJORK AL, WAN HJ, FU PC, CLOT P et coll. Modulation of experimental alcohol-induced liver disease by cytochrome P4502E1 inhibitors. *Hepatology* 1995, **21** : 1611-1617.

NANJI AA, ZHAO S, SADRZADEH SM, DANNENBERG AJ, TAHAN SR, WAXMAN DJ. Markedly enhanced cytochrome P450 2E1 induction and lipid peroxidation is associated with severe liver injury in fish oil-ethanol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1280-1285

NEDELCHEVA V, PERSSON I, JOHANSSON I, INGELMAN-SUNDBERG M. Genetic polymorphism of human cytochrome P450 2E1. *Methods Enzymol* 1996, **272** : 218-225

NORDMANN R. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol Alcohol* 1994, **29** : 513-522

PARÈS X, VALLEE BL. New human liver alcohol dehydrogenase forms with unique kinetic characteristics. *Biochem Biophys Res Commun* 1981, **98** : 122-130

PARK BK. Induction of human drug-metabolizing enzymes. *Br J Clin Pharmacol* 1996, **41** : 477-491

PERROT N, NALPAS B, YANG CS, BEAUNE PH. Modulation of cytochrome P450 isozymes in human liver by ethanol and drug intake. *Eur J Clin Investig* 1989, **19** : 549-555

PETER R, BOLKER R, BEAUNE PH, IWASAKI M, GUENGERICH FP, YANG CS. Hydroxylation of chlorzoxazone as a specific probe for human liver cytochrome P450 IIE1. *Chem Res Toxicol* 1990, **3** : 566-573

PETERSEN DR, ATKINSON N, HJELLE JJ. Increase in hepatic microsomal oxidation by a single dose of ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1982, **221** : 275-281

PETERSON RJ, GOLDMAN D, LONG JC. Effects of worldwide population subdivision on ALDH2 linkage disequilibrium. *Genome Res* 1999, **9** : 844-852

PLÉE-GAUTIER E, FORESTO F, FERRARA R, BODENEZ P, SIMON B et coll. Genetic repeat polymorphism in the regulating region of *CYP2E1* : frequency and relationship with enzymatic activity in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 800-804

POWELL H, KITTERINGHAM NR, PIRMOHAMED M, SMITH DA, PARK BK. Expression of cytochrome P450 2E1 in human liver : assessment by mRNA, genotype and phenotype. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 411-421

RINTALA J, JAATINEN P, PARKILLA S, SARVIHARARJU M, KIIANMAA K et coll. Evidence of acetaldehyde adduct formation in rat brain after lifelong consumption of ethanol. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 458-463

ROBERTS BJ, SHOAF SE, SONG BJ. Rapid changes in cytochrome P4502E1 (CYP2E1) activity and other P450 isozymes following ethanol withdrawal in rats. *Biochem Pharmacol* 1995, **49** : 1665-1673

ROBERTS BJ, SHOAF SE, JEONG KS, SONG BJ. Induction of CYP2E1 in liver, kidney, brain and intestine during chronic ethanol administration and withdrawal. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, **205** : 1064-1071

SALMELA KS, KESSOVA IG, TSYRLOV IB, LIEBER CS. Respective roles of human cytochrome P450 2E1, 1A2 and 3A4 in the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 2125-2132

SHERMAN D, DAVE V, HSU LC, PETERS TJ, YOSHIDA A. Diverse polymorphism within a short coding region of the human aldehyde dehydrogenase-5 (ALDH5) gene. *Human Genet* 1993, **92** : 477-480

SINCLAIR J, JEFFERY E, WRIGHTON S, KOBSTRUBSKY, SZAKACS J et coll. Alcohol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity- Role of CYP2E and CYP3A. *Biochem. Pharmacol.* 1998, **55** : 1557-1565

SMITH M. Genetics of human alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Adv Hum Genet* 1986, **15** : 249-290

SONG BJ, GELBOIN HV, PARK SS, YANG CS, GONZALES FJ. Complementary DNA and protein sequences of ethanol-inducible rat and human cytochrome P-450. *J Biol Chem* 1986, **261** : 16689-16697

STEPHENS EA, TAYLOR JA, KAPLAN N, YANG C-S, HSIEH LL et coll. Ethnic variation in the CYP2E1 gene : polymorphism analysis of 695 Africans-Americans, European Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics* 1994**, 4** : 185-192

STEWART MJ, DIPPLE KM, STEWART TR, CRABB DW. The role of nuclear factor NF-Y/CP1 in the transcriptional regulation of the human aldehyde dehydrogenase 2-encoding gene. *Gene* 1996, **173** : 155-161

STEWART ML, MALEK K, XIAO Q, DIPPLE KM, CRABB DW. The novel aldehyde dehydrogenase gene, ALDH5 encodes an active aldehyde dehydrogenase enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **211** : 144-151

STONE CL, THOMASSON HR, BOSRON WF, LI TK. Purification and partial amino-acid sequence of a high activity human alcohol dehydrogenase. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 911-917

TAKAHASHI H, JOHANSSON I, FRENCH SW, INGELMAN-SUNDBERG M. Effects of dietary fat consumption on activities of the microsomal ethanol oxidizing system and ethanol-inducible cytochrome P450 in the liver of rats chronically fed ethanol. *Pharmacol Toxicol* 1992, **70** : 347-352

TAKAHASHI H, LASKER JM, ROSMAN AS, LIEBER CS. Induction of P4502E1 in the human liver by ethanol is caused by a corresponding increase in encoding messenger RNA. *Hepatology* 1993, **17** : 236-245

TERELIUS Y, NORSTEN-HOOG C, CRONHOLM T, INGELMAN-SUNDBERG M. Acetaldehyde as an efficient substrate for ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1). *Biochem Biophys Res Commun* 1991, **179** : 689-694

THOMAS M, HALSALL J, PETERS JJ. Role of hepatic acetaldehyde dehydrogenase in alcoholism : demonstration of persistent reduction of cytosolic activity in abstaining patients. *Lancet* 1982, **2** : 1057-1059

THOMASSON HR, BEARD JD, LI TK. *ADH2* gene polymorphisms are determinants of alcohol pharmacokinetics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 1494-1499

TSUTSUMI M, LASKER JM, SHIMIZU M, ROSMAN AS, LIEBER CS. The intralobular distribution of ethanol-inducible P-450 IIE1 in rat and human liver. *Hepatology* 1989, **10** : 437-446

UENO T, GONZALES FJ. Transcriptional control of the hepatic CYP2E1 gene. *Mol Cell Biol* 1990, **10** : 4495-4505

UENO Y, ADACHI J, IMAMICHI H, NISHIMURA A, TATSUNO Y. Effect of cytochrome P4502E1 genotype on ethanol elimination rate in alcoholics and control subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 17A-21A

VASILIOU V, BAIROCH A, TIPTON KF, NEBERT DW. Eukaryotic aldehyde dehydrogenase (ALDH) genes : human polymorphisms and recommended nomenclature based on divergent evolution and chromosomal mapping. *Pharmacogenetics*, 1999, **9** : 421-434

VASILIOU V, PAPPA A. Polymorphisms of human aldehyde dehydrogenases. Consequences for drug metabolism and disease. *Pharmacology* 2000, **61** : 192-198

WALL TL, PETERSON CM, PETERSON KP, JOHNSON ML, THOMASSON HR et coll. Alcohol metabolism in Asian-American men with genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 376-379

WATANABE J, HAYASHI S, KAWAJIRI KJ. Different regulation and expression of the human CYP2E1 gene due to the RsaI polymorphism in the 5'-flanking region. *J Biochem* (Tokyo) 1994, **116** : 321-326

WELTMAN MD, FARRELL GC, HALL P, INGELMAN-SUNDBERG M, LIDDLE C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998, **27** : 128-133

WELTMAN MD, FARRELL GC, LIDDLE C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996, **111** : 1645-1653

WONG NA, RAE F, SIMPSON KJ, MURRAY GD, HARRISON DJ. Genetic polymorphisms of cytochrome P4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population : a study and literature review, including meta-analysis. *Mol Pathol* 2000, **53** : 88-93

WU D, CEDERBAUM AI. Ethanol and arachidonic acid produce toxicity in hepatocytes from pyrazole-treated rats with high levels of CYP2E1. *Mol Cell Biochem* 2000, **204** : 157-167

YASUNAMI M, CHEN CS, YOSHIDA A. A human alcohol dehydrogenase gene (ADH6) encoding an additional class of isozyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 7610-7614

YIN SJ, HAN CL, LEE AI, WU CW. Human alcohol dehydrogenase family. Functional classification, ethanol/retinol metabolism, and medical implications. *Adv Exp Med Biol* 1999, **463** : 265-274

YIN SJ, WANG MF, LIAO CS, CHEN CM, WU CW. Identification of a human stomach alcohol dehydrogenase with distinctive kinetic properties. *Biochem Int* 1990, **22** : 829-835

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OMORI T, MATSUSHITA S, YOSHIMIZU H et coll. Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms influence susceptibility to oesophageal cancer in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1705-1710

YOO JSH, GUENGERICH FP, YANG CS. Metabolism of N-nitrosodialkylamines by human liver microsomes. *Cancer Res* 1988, **48** : 1499-1504.

YOSHIDA A, HSU LC, DAVE V. Retinal oxidation activity and biological role of human cytosolic aldehyde dehydrogenase. *Enzyme* 1992, **46** : 239

YOSHIDA A. Molecular genetics of human aldehyde dehydrogenase. *Pharmacogenetics* 1992, **2** : 139-147

YOSHIHARA E, AMENO K, NAKAMURA K, AMENO M, ITOH S et coll. The effects of the ALDH2*1/2, CYP2E1 c1/c2 and C/D genotypes on blood ethanol elimination. *Drug Chem Toxicol* 2000, **23** : 371-379

3

Maladies alcooliques du foie

Les maladies hépatiques provoquées par une consommation excessive d'alcool comportent des atteintes de trois types :
• stéatose : accumulation, à un degré varié, de triglycérides sous forme de macrovésicules, préférentiellement dans les hépatocytes de la zone centrale du lobule hépatique ;
• hépatite alcoolique (HA) : association de nécrose hépatocytaire, d'inflammation à polynucléaires et de fibrose initialement périsinusoïdale. L'hépatite alcoolique est habituellement qualifiée d'aiguë car le tableau clinique, au moment du diagnostic, correspond le plus souvent à une forme sévère, ictérique qui s'atténue avec le sevrage d'alcool et le traitement. On ne dispose pas d'éléments permettant d'exclure formellement l'existence d'une hépatite alcoolique chronique, forme qui pourrait exister, ne serait-ce qu'à bas bruit, en cas d'alcoolisation excessive chronique ;
• cirrhose alcoolique (CA) : nodules de régénération de petite taille (micronodules) entourés par de la fibrose.

Aux lésions histologiques de base, stéatose, nécrose, inflammation, fibrose, peuvent être associées d'autres lésions élémentaires : corps de Mallory (agrégats de filaments d'actine, fréquents au cours de l'HA, non spécifiques mais évocateurs de l'étiologie) ; mitochondries géantes (volumineuses mitochondries visibles au microscope optique) ; fibrose périveinulaire (fibrose autour de la veine centrolobulaire) ; ballonisation cellulaire (hépatocytes de grande taille, considérés comme en voie de destruction).

D'un point de vue clinique, la stéatose peut exister seule ou en association avec une HA ou une cirrhose. La cirrhose peut être associée à une HA, et les HA sévères sont habituellement observées chez les patients cirrhotiques.

Pour les anatomopathologistes, l'HA peut être classée en trois degrés de sévérité histologique : mineure, modérée, majeure (Anonyme, 1981). En pratique clinique, et surtout aux États-Unis, seule la forme sévère, ictérique, est qualifié d'hépatite alcoolique, sans doute en raison des insuffisances diagnostiques qui seront évoquées plus bas. L'abréviation MAF utilisée ici désigne l'ensemble des maladies alcooliques du foie.

Diagnostic

Le diagnostic des MAF est difficile car, hormis pour les cas extrêmes, les outils facilement disponibles sont peu informatifs.

Clinique

La clinique contribue essentiellement en cas de cirrhose constituée (foie dur, bord inférieur mince, signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale) et d'HA majeure (tableau d'hépatite symptomatique avec ictère, douleurs de l'hypochondre droit ou palpation douloureuse, fièvre). Elle est non ou peu contributive en cas d'HA modérée ou mineure ou de stéatose, le seul constat pouvant être l'existence d'un gros foie. Il n'y a pas de contribution clinique au diagnostic étiologique en l'absence de signes patents d'alcoolisation.

Biologique

Contrairement à la clinique, la biologie est très souvent perturbée, mais sa contribution au diagnostic s'opère sur un mode binaire : atteinte/pas d'atteinte hépatique, hormis pour la cirrhose (mais 10 % des cirrhoses ont une biologie normale). En effet, les anomalies des paramètres (transaminases, gamma-glutamyl transpeptidase, temps de Quick et cofacteurs, numération formule sanguine (NFS), plaquettes, dosage pondéral des immunoglobulines (Ig)), fréquentes dès les atteintes les plus modérées du foie, ne présentent guère d'éléments d'orientation, car elles sont plutôt uniformes et peu modulées par la sévérité histologique (Naveau et coll., 1999a). De plus, certains paramètres comme la gamma-glutamyltransférase (GGT) ou le volume globulaire moyen (VGM) sont modifiés à la fois par l'atteinte hépatique et par l'alcoolisation excessive ; quant au dosage de la « *carbohydrate deficient transferrin* » (transferrine désialylée), marqueur le plus récent d'alcoolisation excessive, il a une place ambiguë, sa sensibilité pour détecter une consommation excessive d'alcool semblant tributaire de l'état du foie (Nalpas et coll., 1997).

Dans la perspective de disposer d'une approche biologique de l'étendue de la fibrose hépatique, des marqueurs ou des combinaisons de marqueurs ont été proposés. Parmi les marqueurs d'évaluation directe comme le PIIIP (*procollagen III peptide*), la laminine ou l'acide hyaluronique, seul le dernier, dont le pouvoir discriminant reste à confirmer et à préciser, semble retenir l'attention (Oberti et coll., 1997) ; il faut toutefois garder à l'esprit que ce paramètre est également directement modifié par l'alcool, puisqu'il diminue avec le sevrage (Tsutsumi et coll., 1997). La combinaison associant le dosage du taux de prothrombine, de l'apolipoprotéine A et de l'activité sérique de la GGT (indice PGA) a été proposée comme outil sensible et spécifique permettant de discriminer le type d'hépatopathie chez les alcooliques (Poynard et coll., 1991) puis, par extension, de l'étendue de la fibrose (Teare et coll., 1993).

Toutefois, un travail ultérieur a pointé les limites de cet outil : d'une part, si l'indice permettait de correctement identifier les cirrhoses, surtout lorsqu'elles étaient sévères, il ne permettait guère une discrimination satisfaisante entre stéatose et hépatite alcoolique ; de plus, des mesures répétées avant sevrage d'alcool et 7 jours après montraient des variations individuelles importantes de l'indice PGA, limitant également son intérêt diagnostique (Jiang et coll., 1994). Plus récemment, un travail a suggéré qu'un indice combinant 5 marqueurs biochimiques (α2 macroglobuline, α2 globuline, bilirubine totale, (globuline, apolipoprotéine A et GGT) permettait de prédire avec confiance la sévérité de la fibrose chez des patients ayant une hépatite chronique C (Imbert-Bismuth et coll., 2001) ; l'applicabilité de ce modèle à la fibrose alcoolique n'est pas connue et devrait être évaluée.

Imagerie (échographie)

Elle est utile pour mettre en évidence la stéatose, caractérisée par un foie hyperéchogène. Il faut toutefois être attentif à la confusion possible entre foyers de stéatose et nodules de régénération ou tumoraux. La cirrhose est quant à elle identifiée par une dysmorphie hépatique et des signes d'hypertension portale.

Histologique

L'analyse histologique est l'outil principal du diagnostic, en raison de l'absence de corrélation entre anomalies cliniques, biologiques et histologiques. Elle impose de pratiquer une biopsie hépatique, investigation « agressive » (ponction par voie intercostale sous anesthésie locale) qui nécessite au mieux une hospitalisation de jour dans un service d'hépatologie. En dépit de sa valeur diagnostique, la biopsie hépatique est peu pratiquée chez les patients alcooliques. Une enquête récente menée en France dans 89 services d'hépatogastroentérologie ayant réalisé au total 2 084 biopsies hépatiques au cours d'une année, a montré que l'indication de l'examen était une maladie alcoolique du foie dans seulement 11,1 % des cas (Cadranel et coll., 2000). Parmi 802 patients, hospitalisés au cours du dernier trimestre 1997 dans un service d'hépatogastroentérologie, et ayant une consommation minimale d'alcool d'au moins 50 g/j dans l'année précédente, ou chez qui une cirrhose alcoolique était suspectée, 35,5 % avaient eu une biopsie hépatique (Naveau et coll., 2001).

Prévalence, histoire naturelle et mortalité

Ces paramètres sont mal connus pour deux motifs essentiels. Premièrement, le diagnostic de maladie alcoolique du foie n'est souvent pas posé pour des

raisons diverses : maladies souvent asymptomatiques ou avec des perturbations mineures n'engageant pas à la poursuite des investigations ; lieux de prise en charge des malades de l'alcool insuffisamment médicalisés ; raisonnement médical circulaire estimant qu'il est inutile de procéder à des investigations complémentaires étant donné que tout s'améliorera avec le sevrage. En second, on dispose de très peu de données sur le plan histologique, en raison de l'absence de suivi à long terme de ces patients et, là encore, de la réticence à pratiquer un examen histologique dont l'intérêt n'apparaît pas évident.

Prévalence

Chez les consommateurs excessifs hospitalisés, une des études prospectives les plus complètes a été effectuée en Île-de-France dans un service d'hépatogastroentérologie. Entre 1982 et 1995, la réalisation d'une biopsie hépatique a été proposée à tous les sujets hospitalisés, consommateurs excessifs (définis par une consommation supérieure à 50 g/j) ou ayant une cirrhose alcoolique sur des arguments clinicobiologiques (Naveau et coll., 1999b). Sur les 3 346 inclus, 2 108 ont eu une biopsie hépatique : 34 % avaient une cirrhose alcoolique, 45 % une stéatose associée ou non à de la fibrose, 9 % une hépatite alcoolique aiguë et 11 % un foie normal, alors qu'il existait des anomalies biologiques ; parmi les 1 238 patients n'ayant pas eu de biopsie, 44 % avaient probablement une cirrhose, 51 % n'en avaient probablement pas et 5 % n'avaient pas d'anomalies biologiques. Cette série présente évidemment un certain nombre de biais, le premier étant lié à la nature du service, hépatogastroentérologique, qui conduit à augmenter le recrutement pour cirrhose dont le taux est ici particulièrement élevé : 34 % chez les patients biopsiés et 44 % chez ceux ne l'ayant pas été. Toutefois, si l'analyse est restreinte aux patients dont le motif principal de consultation était l'alcoolisme (n = 1 501), le pourcentage de cirrhose était égal à 16,3 %, chiffre « moyen » par rapport à ceux disponibles.

Des estimations ont été effectuées à partir de séries autopsique, séries anciennes et d'intérêt limité car la définition de l'alcoolisme était très imprécise. La prévalence de la cirrhose chez les consommateurs excessifs variait 1,2 % à 27,9 % (Lelbach, 1975). Toutefois, l'analyse des séries montre que la fréquence de cirrhose est au moins 7 fois plus élevée chez les consommateurs excessifs.

Il ne semble pas exister en France de données en population générale. En Italie, une étude a porté sur la prévalence des maladies du foie chez des sujets âgés de 12 à 65 ans vivant dans une petite ville du Nord (Bellentani et coll., 1994). Près de 7 000 sujets (sur 10 000 habitants) ont participé à l'enquête consistant en un examen clinique, un bilan biologique (aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), VGM, GGT, plaquettes, marqueurs du virus B et du virus C) et un interrogatoire détaillé sur l'alimentation et la consommation d'alcool. La prévalence d'une atteinte hépatique était de 17,5 %, l'alcool étant suspecté être responsable dans 23 % des cas, ce

qui donne une prévalence de maladie alcoolique du foie (sans précision) de 4,02 %. Le risque de présenter d'une maladie hépatique (sans précision) était significativement augmenté dès la tranche de consommation d'alcool allant de 30 à 60 g/j. Dans cette étude, le pourcentage de sujets se présentant comme non-consommateurs d'alcool et analysés comme tels était particulièrement élevé : 38 %, alors que seuls 9 % déclaraient consommer plus de 60 g d'alcool par jour ; ces données apparaissent surprenantes pour un pays dans lequel la consommation totale d'alcool pur par an est très proche de celle de la France.

Une étude danoise (Thulstrup et coll., 1999) a analysé la prévalence des anomalies enzymatiques hépatiques (ASAT, ALAT, GGT) en fonction de l'âge, du sexe, de la consommation déclarée d'alcool et de tabac, de l'indice de masse corporelle (IMC : poids/taille^2), et l'évolution de ces anomalies sur une année dans une cohorte représentative constituée de 822 personnes âgées de 30 à 50 ans. La prévalence cumulée d'anomalies d'une des trois enzymes était de 11,1 %, sans que soit précisée la consommation d'alcool de ce sous-groupe. Au bout d'une année de surveillance, 34 % de ceux ayant initialement un bilan perturbé avaient normalisé ce dernier, sans qu'il soit possible à la lecture de l'article de déterminer la consommation d'alcool de ce sous-groupe ; à l'inverse, 5 % de ceux n'ayant pas initialement d'anomalies avaient un bilan perturbé en fin d'étude. Au total, le nombre absolu de sujets ayant des anomalies était à peu près le même en début et en fin d'étude, mais un tiers de l'effectif avait été renouvelé. La consommation médiane d'alcool de ceux qui gardaient un bilan perturbé tout au long de l'étude était de 13 verres/semaine contre 6 chez ceux qui avaient constamment un bilan normal. Le risque de survenue d'anomalies enzymatiques (chez ceux ayant un bilan initial normal) était multiplié par 4 chez les hommes et par 8 chez les femmes lorsque la consommation initiale rapportée était supérieure à 21 verres/semaine.

Histoire naturelle

On dispose d'une dizaine d'études sur l'évolution histologique des maladies alcooliques du foie. Dans ces travaux, les populations étudiées avaient initialement des lésions hépatiques de sévérité variée. Pour des raisons éthiques et méthodologiques, il n'est pas possible de procéder à des biopsies hépatiques programmées chez des patients qu'on aurait laissé boire ; le délai entre la première et dernière biopsie est donc très variable, au gré des hospitalisations des malades, et doit être considéré comme une variable de confusion devant être incluse dans le modèle d'analyse. Deux facteurs de risque d'évolution significatifs émergent à la lecture de ces travaux. Le premier est le sexe féminin (Saunders et coll., 1981 ; Bouchier et coll., 1992 ; Giraud et coll., 1998), en accord avec les données démontrant la sensibilité élevée des femmes à l'hépatotoxicité de l'alcool. Le deuxième facteur est la sévérité de la stéatose : dans un travail portant sur 83 patients n'ayant pas cessé de boire entre les évaluations histologiques (sans que le niveau de consommation pendant cette période soit précisé), le risque d'évoluer vers la cirrhose était 7,4 fois plus grand

chez les patients ayant une stéatose concernant plus de 50 % des hépatocytes (Giraud et coll., 1998) que chez les autres. Chez 258 buveurs excessifs non cirrhotiques à l'inclusion et suivis pendant 10 ans, l'incidence de la cirrhose était égale à 2 % par an ; la probabilité de survenue de la cirrhose était indépendante de la quantité d'alcool consommée et de la durée de consommation avant la première biopsie ; en revanche, le risque dépendait du degré de stéatose et de l'existence d'une HA à la biopsie hépatique initiale (Sorensen et coll., 1984). L'existence d'une fibrose autour de la veine centrolobulaire pourrait avoir une valeur pronostique d'évolution vers la cirrhose (Nakanako et coll., 1982), toutefois cette lésion est peu fréquente sur les coupes histologiques examinées.

Au total, l'adage qui a longtemps été enseigné, c'est-à-dire que la répétition des hépatites alcooliques conduit à la cirrhose par nécroses successives et remplacement des tissus nécrotiques par de la fibrose, est remis en question par les quelques travaux prospectifs disponibles, qui suggèrent que des lésions de stéatose peuvent revêtir un caractère pronostique péjoratif lorsqu'elles sont sévères. Il pourra certes toujours être argué qu'une hépatite alcoolique *a minima* a été méconnue, mais cela ne changera rien aux constats : à l'échelon du groupe, et à un stade relativement précoce de l'hépatopathie, on peut disposer d'éléments pronostiques d'évolution à l'examen anatomopathologique. Cela renforce la nécessité de pratiquer une évaluation histologique hépatique chez les consommateurs excessifs d'alcool.

Mortalité

Seule sera discutée ici la mortalité par cirrhose alcoolique. Aux chiffres de cirrhose mentionnée alcoolique sur le certificat de décès, on a pris l'habitude d'y adjoindre les cirrhoses « sans précision » dont la grande majorité est considérée comme étant d'origine alcoolique (Pequignot et coll., 1978).

Les derniers chiffres disponibles concernent l'année 1998 (données du Service d'information sur les causes médicales de décès, Inserm) où 8 863 décès ont été recensés, 6 282 chez les hommes et 2 581 chez les femmes (tableau 3.I). Ces chiffres sont stables depuis 1992, année qui a mis fin à une baisse constante observée depuis les années soixante-dix. De fait, le taux de mortalité par cirrhose (pour 100 000 sujets de 15 ans et plus) est passé de 60 chez les hommes et 20,2 chez les femmes en 1979 à respectivement 28,5 et 10,4 en 1992 (Michel et coll., 1997). Il n'est guère possible de savoir si cette baisse était due à une moins grande fréquence de cirrhose ou à une meilleure prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire et de ses complications.

Que ce soit chez l'homme ou la femme, moins de 10 % des décès par cirrhose alcoolique sont observés avant l'âge de 45 ans, point d'inflexion au-delà duquel on observe entre 20 % et 28 % du total des décès par tranche de 10 ans jusqu'à 75 ans ; entre 10 % à 20 % des décès par cirrhose surviennent au-delà de 75 ans.

Tableau 3.I : Mortalité par cirrhose alcoolique et cirrhose sans précision en France en 1998 (données Inserm SC 8)

	Hommes		Femmes	
Âges	N	%	N	%
< 45	621	9,9	288	11,2
45-54	1 425	22,7	599	23,2
55-64	1 753	27,9	612	23,7
65-74	1 728	27,5	641	24,8
> 75	755	12,0	441	17,1
Total	6 282	100,0	2 581	100,0

La cirrhose est en nombre absolu responsable de plus de décès chez les hommes que chez les femmes ; toutefois, les femmes sont proportionnellement plus touchées que les hommes. En effet, le *sex ratio* des décès, 2,7 hommes pour 1 femme, est à comparer au *sex ratio* des buveurs excessifs, estimé à environ 4 hommes pour 1 femme ; les données de mortalité démontrent donc une plus grande sévérité de la maladie chez les femmes que chez les hommes, en accord avec les études cliniques.

La mortalité par cirrhose est caractérisée par une franche disparité géographique qui se superpose aux variations observées pour la mortalité par « alcoolisme » et pour la mortalité au sens large, ainsi que cela a été souligné dans un rapport récent (Anonyme, 2000). Il existe un « gradient » de mortalité par cirrhose décroissant du nord vers le sud, le taux de mortalité étant 3,1 fois supérieur chez les hommes et 4,8 fois chez les femmes dans le Nord-Pas-de-Calais que dans la région Midi-Pyrénées (Michel et coll., 1997).

Si ces disparités ne sont que le simple reflet du niveau régional de consommation d'alcool, il faudrait alors admettre que la consommation dans le Nord, région certes réputée être particulièrement alcoolisée, est 3 à 4 fois plus importante qu'au Sud, ce dont on peut douter, même en l'absence de statistiques fiables à cet égard. D'autres facteurs pourraient en réalité être impliqués, tels que les conditions de vie, le type d'alimentation, le type de boisson consommée… mais également un degré de précision moindre lors du remplissage des certificats de décès. La sous-estimation du rôle de l'alcool dans le décès a été démontrée dans un travail mené en Suède sur 688 personnes décédées : alors que les certificats attribuaient à l'alcool 9,2 % des décès (par alcoolisme, pancréatite ou cirrhose) chez les hommes et 11,2 % chez les femmes, le recoupement des informations obtenues par l'autopsie, les relevés de gendarmerie et les antécédents permettait de suspecter un rôle direct de l'alcool dans 57,5 % des décès chez les hommes et 32,2 % chez les femmes (Romelsjö et coll., 1993).

Liens entre consommation d'alcool et survenue d'une cirrhose

On dispose sur ce sujet d'enquêtes cas-témoins ou d'analyses de cohortes, études se heurtant à des difficultés méthodologiques limitant la fiabilité des conclusions. Quatre obstacles sont délicats à résoudre :

- la reconstitution de la consommation d'alcool au cours de la vie ; en effet, se borner à obtenir une consommation au cours des mois précédents l'enquête n'a guère d'intérêt dans la mesure où l'expérience clinique montre qu'une fois la cirrhose constituée, la consommation d'alcool est spontanément réduite, même si elle reste xcessive. De plus, le type de boisson, les niveaux et le mode de consommation peuvent varier au cours du temps et il n'est pas exclu que ces paramètres puissent intervenir dans le risque de survenue de la cirrhose. Cela impose de mener des interviews en tête-à-tête : il existe à cet effet des procédures validées qui sont toutefois de diffusion confidentielle, en raison non de leur complexité mais du temps qu'il faut y consacrer (la reconstitution de la consommation d'alcool sur la vie demande au moins 30 à 40 minutes) ;
- la sélection des cas : une critique qui peut être formulée à l'égard de plusieurs travaux anciens ou récents est que les « cas » sélectionnés sont des patients ayant une cirrhose compliquée d'ascite et d'œdème, situation qui n'est probablement pas représentative de l'ensemble des cirrhoses ;
- le choix du groupe témoin, qui doit être constitué de consommateurs excessifs appariés sur l'âge, le sexe, la consommation… et sans cirrhose : cependant, comment s'assurer de l'absence de cirrhose ou de fibrose extensive sans réalisation d'une biopsie hépatique, examen dont la justification diagnostique est discutée en l'absence de signes d'appel ?
- dans le cas de cohortes, le relevé de la consommation d'alcool est effectué par questionnaire, en général adressé par voie postale, ne tenant compte que de la consommation actuelle ; d'autre part, la consommation n'est évaluée qu'en début d'enquête et on ne peut exclure qu'elle varie au cours du temps étant donné la durée de la période d'observation (jusqu'à 10 ans).

S'il convient donc d'aborder les enquêtes disponibles avec une certaine prudence, elles permettent néanmoins de dégager certaines tendances.

Dose

Les travaux initiaux du groupe de Péquignot (Péquignot et coll., 1978 ; Péquignot, 1974), menés en région normande, montrent que le risque de développer une cirrhose est lié de manière exponentielle à la consommation moyenne quotidienne d'alcool, sans qu'un seuil de sécurité ne puisse être établi ; un second travail du même groupe a précisé que le risque relatif (RR) de cirrhose, égal à 1 pour une consommation < 20 g/j, passe à 3,6 chez les hommes et 4,13 chez les femmes pour une consommation comprise entre 20 et 40 g/j, puis à 4,65 (H) et 21,6 (F) pour une dose quotidienne comprise entre 40 et 60 g/j (Tuyns et coll., 1984).

Une analyse de l'incidence des MAF et de la cirrhose en fonction de la consommation d'alcool en population générale a été menée au Danemark sur une cohorte de 13 285 personnes âgées de 30 à 79 ans, suivies pendant 12 ans. Les diagnostics de MAF (n = 261) et de cirrhose (n = 124) ont été recueillis à partir des certificats de décès et des comptes rendus hospitaliers. L'incidence de cirrhose était de 0,2 % chez les hommes et 0,03 % chez les femmes. Un accroissement significatif du risque de cirrhose était observé pour une dose comprise entre 7 et 14 verres par semaine chez les femmes, et 14 à 27 chez les hommes. Pour une consommation comprise entre 4 et 6 verres par jour, le risque relatif (RR) de cirrhose était égal à 7 chez les hommes et 17 chez les femmes (Becker et coll., 1996). L'extrapolation de ces résultats à la France doit être prudente dans la mesure où les modalités de consommation au Danemark et en France ne sont pas forcément superposables.

Dans un travail rétrospectif mené aux États-Unis et portant sur 1 % des décès survenus au cours d'une année, il était observé que 40 % des patients décédés de cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie, consommaient plus de 5 verres/j (60 % en cas de cirrhose alcoolique), alors que seuls 10 % des sujets décédés d'autre cause avaient le même profil de consommation (Parrish et coll., 1993).

Dans une étude cas-témoins (stéatose ou cirrhose histologiquement confirmée, n = 151 *versus* sujets bien portants non hospitalisés, n = 619) menée au Canada, le risque de stéatose ne devenait significatif qu'à partir de 80 g d'alcool/j chez les hommes (OR = 50,5) et 20 g/j chez les femmes (OR = 2,82) ; le risque de cirrhose devenait significatif à partir de 60 g/j chez les hommes et 20 g/j chez les femmes (Coates et coll., 1986).

Une étude cas-témoins (sujets présentant une cirrhose décompensée *versus* patients hospitalisés pour une pathologie aiguë sans rapport avec une consommation excessive d'alcool) a été menée en Italie sur 702 patients (Corrao et Arico, 1998). La consommation d'alcool était évaluée sur la vie entière, par tranche de dix ans. L'*odds ratio* de cirrhose décompensée n'était pas augmenté pour les consommations inférieures à 50 g/j, en revanche, il était égal à 4,5 pour une dose comprise entre 75 et 100 g/j et continuait d'augmenter au-delà ; les auteurs ne fournissent pas de résultats pour la tranche 50-75 g/j. Dans un travail similaire mené par le même groupe, l'OR de cirrhose décompensée devenait significatif à partir de 125 g d'alcool/j (Arico et coll., 1995).

Un travail s'est intéressé au risque de développer une atteinte hépatique non cirrhotique en fonction de la consommation d'alcool. Le risque augmentait dans chaque tranche de consommation (25-50, 75-100, 125-150, = 175 g/j) en fonction de la durée de consommation tant que cette dernière n'était pas supérieure à 30 ans, puis diminuait (Corrao et coll., 1991) ; un biais expliquant cette curieuse diminution du risque pourrait être que, dans le groupe ayant une durée de consommation longue, les cas « non cirrhotiques » sont rarissimes.

Durée de consommation

La cirrhose alcoolique est une maladie de constitution progressive. Le temps nécessaire pour le développement d'une cirrhose est aujourd'hui estimé à 20-25 ans ; cette évaluation repose sur des arguments bien sûr indirects, étant donné qu'il faudrait disposer d'une cohorte dans laquelle une évaluation histologique du foie aurait été régulièrement effectuée, pour avoir des données précises. L'estimation repose sur la durée moyenne de consommation d'alcool avant que le diagnostic de cirrhose ne soit porté, comprise entre 20 à 25 ans (Lelbach, 1975) ; l'âge moyen des patients, 50-60 ans, au moment où le diagnostic de cirrhose est porté pour la première fois (Naveau et coll., 1999b ; Tuyns et coll., 1984 ; Rotily et coll., 1990) ; l'augmentation du taux de cirrhose en fonction de la durée de consommation excessive : 0 % pour une durée < 5 ans, environ 10 % pour une durée de 5 à 10 ans, 50 % pour une durée > 15 ans (Lelbach, 1975) ; la mortalité par cirrhose alcoolique qui est maximale pour la tranche d'âge 55-74 ans (Michel et coll., 1997). Au total, le foie offre une résistance à la toxicité de l'éthanol pendant de nombreuses années : ceci est un atout pour mener des actions de prévention secondaire, mais également un inconvénient dans la mesure où l'absence de complications organiques symptomatiques freine l'entrée des consommateurs excessifs dans le système de soins.

Mode de consommation

Il est classiquement admis que le risque d'atteinte hépatique est plus faible chez le consommateur intermittent que chez le régulier, en raison d'une possible régénération du foie dans les périodes d'abstinence. Cette vision, plutôt empirique, ne repose pas sur des données scientifiques précises et l'on ne peut exclure que les buveurs intermittents n'absorbent en réalité une quantité cumulée d'alcool moindre que les buveurs réguliers. D'autre part, le caractère intermittent reste à préciser : quelle est la durée maximale de la période d'alcoolisation excessive non associée à la survenue d'une atteinte hépatique, et quel est l'intervalle de temps minimal à respecter entre deux alcoolisations excessives pour permettre au foie de récupérer sans séquelles ? En d'autres termes, le risque est-il le même dans le modèle scandinave d'alcoolisation (2 jours d'excès, 5 jours de sevrage) et les alcoolisations compulsives (excès majeurs sur plusieurs jours voire quelques semaines suivis d'un sevrage complet de plusieurs semaines à mois) ? Cela repose la question de la reconstitution de l'histoire de la consommation d'alcool abordée plus haut.

Un autre aspect concerne le moment de consommation au cours de la journée et, en particulier, la consommation au moment des repas, sachant que la prise conjointe d'aliments et de boissons alcooliques diminue l'absorption de l'alcool. On dispose d'une seule étude sur ce thème, qui ne permet toutefois pas de tirer des conclusions formelles (Bellentani et coll., 1997). En effet, s'il a été démontré, en analyse multivariée, que boire des boissons alcooliques pendant et en dehors des repas augmente le risque de MAF d'un facteur 3 et de cirrhose

d'un facteur 5 par rapport à une consommation exclusive au cours des repas, il n'en restait pas moins que les sujets consommant seulement aux repas avaient une consommation totale (24 g/j) 2 à 3 fois inférieure à celle de ceux consommant pendant et en dehors des repas : il en ressort que le faible niveau de leur consommation les mettait probablement à l'abri du risque d'hépatopathie.

Type de boisson consommée

La toxicité hépatique de l'éthanol est la même quel que soit son mode de présentation (vin, bière, whisky…) ; la véracité de ce dogme énoncé il y a une quinzaine d'années (Tuyns et coll., 1984) a été récemment mise en question par deux études épidémiologiques suggérant que le risque de cirrhose pourrait être diminué chez les consommateurs de vin. Une enquête prospective danoise menée sur une cohorte de plusieurs milliers de personnes a montré que, à quantité d'alcool pur absorbée égale, les buveurs consommant 30 % à 50 % de la dose sous forme de vin avaient un risque relatif de cirrhose significativement diminué (Becker, 1998) ; une tendance similaire, quoique non significative, a été récemment rapportée aux États-Unis dans une étude transversale portant sur plus de 40 000 sujets (Chou et coll., 1998).

Ces travaux épidémiologiques présentent un certain nombre d'imperfections concernant les moyens mis en œuvre pour porter le diagnostic de maladie alcoolique du foie, la définition d'une consommation excessive d'alcool et la prise en compte des moments de consommation dans la journée par rapport aux repas. Néanmoins, on ne peut négliger ces résultats. En effet, le vin contient en quantité variable des polyphénols, composés ayant un pouvoir antioxydant. Parmi ceux-ci est le resvératrol (3,5,4'-trihydroxystilbène), formé à la suite d'une infection par un champignon (*Bothrytis cinerea*), d'une irradiation par les ultraviolets ou de l'exposition à l'ozone. Le trans-resvératrol a des propriétés antioxydantes, antiprolifératives et antifibrosantes (Delmas et coll., 2000) et est capable *in vitro* de diminuer l'état d'activation des myofibroblastes hépatiques, donc potentiellement la fibrogenèse (Godichaud, 1998). Par ailleurs, comme cela a été dit plus haut, la mortalité par cirrhose est moindre dans les régions du sud de la France, réputées consommer plutôt du vin, contrairement au nord du pays où la consommation de bière prévaudrait.

Deux résultats vont toutefois à l'encontre de ces arguments. Dans l'étude de Bellentani et coll. (1997) portant sur les habitudes de consommation au cours de la journée, le type de boissons était détaillé : il n'était pas noté par les auteurs de risque moindre de MAF chez les buveurs de vin, en revanche, ceux qui mélangeaient les différents types de boissons avaient un risque accru par rapport aux buveurs monotypes. Enfin, chez le rat alcoolisé, la supplémentation en polyphénols issus du raisin n'entraîne qu'une diminution extrêmement modérée de la stéatose (Sun et coll., 1999).

Facteurs de vulnérabilité

Seuls 10 % à 30 % des consommateurs excessifs développent une cirrhose (Lelbach, 1976 ; Christoffersen et Nielsen, 1972 ; Patek et coll., 1975). L'alcool est donc nécessaire mais peut-être pas suffisant pour la constitution d'une hépatopathie alcoolique. Outre une prédisposition génétique avancée dans différentes populations et liée à l'existence de différents polymorphismes des enzymes du métabolisme de l'éthanol, des facteurs de vulnérabilité tels que le sexe, l'âge, le statut nutritionnel ou l'existence d'une infection virale concomitante ont été étudiés.

Sexe

Les femmes sont plus sensibles à l'hépatotoxicité de l'alcool que les hommes. Elles développent une cirrhose pour une quantité d'alcool consommée (Mezey et coll., 1988) et une durée d'alcoolisation moindres ; leur risque relatif de cirrhose est multiplié par 2 (Corrao et coll., 1997) par rapport aux hommes. Cette constatation est également faite chez les animaux (Iimuro et coll., 1997a). Les mécanismes à l'origine de cette sensibilité accrue ne sont pas encore connus avec précision, bien que certaines différences liées au sexe aient été identifiées : moindre activité de l'alcool déshydrogénase gastrique chez la femme (Frezza et coll., 1990) ; augmentation du taux d'endotoxine d'origine intestinale après absorption d'alcool chez le rat femelle par rapport au rat mâle (Kono et coll., 2000).

Âge

L'influence de l'âge sur la survenue d'une MAF ou d'une cirrhose alcoolique est mal connue. Chez le rat, on observe, en fonction de l'âge, une diminution progressive des capacités métaboliques de l'alcool (Fernandez et coll., 1988), cette dernière s'accompagnant d'une réduction globale du potentiel oxydant comme l'atteste la baisse de la peroxydation lipidique engendrée par l'alcool (Videla et coll., 1987). Cela suggère au premier abord que la toxicité hépatique directe de l'alcool pourrait s'atténuer avec l'âge ; toutefois, d'autres mécanismes viennent contrebalancer ce possible effet : le contenu hépatique en glutathion est diminué et les animaux âgés sont extrêmement sensibles aux endotoxines. En effet, l'injection de ces dernières à des rats âgés entraîne le décès dans 100 % des cas alors qu'il est peu fréquent chez les plus jeunes ; à l'histologie, on note une nécrose hépatocellulaire étendue ainsi qu'une nécrose tubulaire rénale (Horan et coll., 1991). Chez l'être humain, on ne dispose guère de données cliniques. Par analogie avec les hépatopathies chroniques virales dans lesquelles la rapidité de progression augmente avec l'âge (Pol et coll., 1998), on peut faire l'hypothèse raisonnable qu'il en est de même avec l'alcool.

Malnutrition

Le facteur environnemental qui a reçu la plus grande attention dans le développement de la CA est l'alimentation (Lieber, 1991). Historiquement, la plupart des études se sont intéressées au rôle de la malnutrition en général, mais plus récemment des données se sont accumulées sur des carences nutritionnelles plus spécifiques comme le sélénium et les vitamines antioxydantes. Néanmoins, le problème majeur de ces observations est qu'il demeure difficile de savoir si les carences rapportées sont dues à un apport déficient, qui pourrait alors jouer un rôle primaire dans la pathogénie de la CA, ou s'il s'agit simplement d'un épiphénomène.

L'ensemble des données, qu'elles proviennent d'expérimentations animales ou d'études menées chez l'homme, s'accordent pour conclure que la malnutrition aggrave la toxicité hépatique de l'alcool. Le terme malnutrition doit être pris dans son acception large, c'est-à-dire recouvrant les déséquilibres quantitatifs et qualitatifs.

En effet, la valeur énergétique de l'alcool est de 7 kcal par gramme. Chez un sujet consommant une bouteille de vin (75 cl à 12 °, soit 72 grammes d'alcool) par jour, l'énergie apportée par l'alcool sera de 504 calories, soit le quart ou le cinquième de la ration calorique quotidienne d'un sédentaire. La part calorique due à l'alcool pourra soit majorer l'apport calorique total quotidien en cas d'absence de modification du régime alimentaire soit, cas le plus fréquent, se substituer à une fraction des apports alimentaires. Or les calories apportées par l'alcool sont considérées en partie comme peu utiles (*« empty calories »)* car peu stockées (Pirola et Lieber, 1976) ; de plus, les boissons alcooliques ne contiennent guère de nutriments. Enfin, l'alcool, par son propre métabolisme et par les inductions métaboliques qu'il provoque, va augmenter la demande en cofacteurs, en particulier vitaminiques, dont les besoins physiologiques quotidiens ne sont déjà pas toujours couverts par l'alimentation. Au total, la consommation excessive d'alcool s'accompagnera d'un déséquilibre progressif des apports quantitatifs, généralement dans le sens d'une diminution, et qualitatifs.

Les enquêtes nutritionnelles sont aussi (voire plus) compliquées à mener que celles concernant la consommation d'alcool, car l'effort de mémoire exigé des sujets pour reconstituer l'histoire alimentaire est intense et les équipes ne disposent pas de spécialistes en diététique rôdés aux techniques de recueil ; aussi, les travaux dont on dispose sont rares et concernent généralement l'alimentation au cours de la période précédant immédiatement l'enquête.

Mendenhall et coll. (1984) ont comparé, aux États-Unis, l'état nutritionnel en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique chez 21 patients à foie sain, 156 MAF minimes, 108 modérées, 99 sévères : les anomalies nutritionnelles étaient fréquentes et survenaient tôt ; la quantité de calories non alcooliques diminuait en fonction de la sévérité de la maladie ; aucun déséquilibre évident dans la répartition des calories (lipides, glucides, protides) et la sévérité de

l'hépatopathie n'était observé. Dans deux autres études, il était montré respectivement que la malnutrition était un facteur significativement lié à la sévérité de l'HA et à la survie, de manière indépendante (Mendenhall et coll., 1993), et que le degré de malnutrition était corrélé à la survenue de complications organiques (ascite, ictère) et à la mortalité (Mendenhall et coll., 1995) ; il existait dans ce dernier travail un biais possible d'analyse car il n'y avait pas d'information sur la poursuite ou non de la consommation d'alcool.

Une enquête cas-témoins abordant le régime alimentaire a été réalisée en France chez 152 hommes cirrhotiques et 304 témoins hospitalisés dans le même service pour d'autres raisons ; l'information était recueillie par un interrogatoire mené par une diététicienne spécialisée. Le risque de cirrhose était multiplié par 1,5 pour chaque tranche de 10 g de graisses au-delà de 90 g/j et diminué par 0,78 pour chaque tranche de 10 g de protéines au-delà de 88 g/j (Rotily et coll., 1990). Ce résultat n'a pas été retrouvé par Mezey et coll. (1988), mais le groupe témoin n'était pas approprié car non exposé (non alcoolique non malade).

Dans une étude cas-témoins italienne, l'*odds ratio* de cirrhose chez les buveurs de plus de 100 g/j était multiplié par 2 chez ceux consommant plus de 40 g d'acides gras saturés/j (Corrao et coll., 1995) ; il n'y avait pas de risque lié à la quantité d'acides gras insaturés consommés, contre toute attente en regard des effets délétères de ces acides gras chez l'animal. On reprochera à ce travail de ne pas avoir ajusté les résultats sur l'IMC.

En ce qui concerne les micronutriments, il a été rapporté, chez les patients alcooliques non cirrhotiques, une baisse de l'activité de la glutathion peroxydase (-20 %) et des concentrations plasmatiques et érythrocytaires de sélénium (-30 %) et de vitamine E (-10 %), tous enzymes ou nutriments participant de manière active au système de défense antioxydant (Girre et coll., 1990). Dans une étude cas-témoins, l'OR de cirrhose des buveurs excessifs (définis par une consommation > 50 g/j) était augmenté en cas de déficit d'apport en vitamines B1 et B12 et majoré en cas d'excès de vitamine A et de fer (Corrao et coll., 1998). Ces observations sont en accord avec les données expérimentales concernant les agents majorant l'hépatotoxicité de l'éthanol. Les mêmes auteurs démontrent également un accroissement du risque de cirrhose par la malnutrition chez les consommateurs de plus de 100 g d'alcool/j.

On associe volontiers une consommation excessive d'alcool à la maigreur, ce qui est souvent le cas ; à l'inverse, il existe un adage populaire disant que la quantité d'alcool consommable sans danger pour l'organisme s'élève avec le poids corporel. Des résultats récents démontrent le contraire : le poids a été analysé en fonction de la sévérité de la maladie hépatique (évaluée sur l'histologie ou un score clinicobiologique) chez 1 604 buveurs d'au moins 50 g d'alcool/j. Après ajustement sur le sexe, l'âge, la quantité d'alcool consommée et la durée totale de consommation, le surpoids, défini par un IMC supérieur à

27 pendant au moins 10 ans, était un facteur de risque indépendant (RR environ égal à 3) de stéatose, d'HA et de cirrhose (Naveau et coll., 1997).

Infections virales

La responsabilité des infections par les virus hépatotropes, virus de l'hépatite B (VHB) et virus de l'hépatite C (VHC), a été largement débattue en raison de leur grande fréquence chez les consommateurs excessifs d'alcool.

Hépatite B

La prévalence des marqueurs sériques de l'hépatite B (VHB) chez les consommateurs excessifs d'alcool varie de 15 % à 25 % selon les séries (Attali et coll., 1981 ; Saunders et coll., 1983 ; Mendenhall et coll., 1991 ; Laskus et coll., 1992) ; elle est donc 3 à 5 fois supérieure à celle observée dans la population générale en Europe et aux États-Unis. En cas de cancer du foie associé, cette proportion est encore plus élevée, de 27 % à 81 % (Saunders et coll., 1983 ; Bréchot et coll., 1982 ; Attali et coll., 1985 ; Leandro et coll., 1990). Les raisons expliquant cette surreprésentation ne sont pas clairement établies. Les marqueurs sériques détectés sont le plus souvent des anticorps témoignant d'une infection ancienne et guérie mais, dans 10 % des cas environ de deux séries de patients consommateurs excessifs d'alcool, l'ADN du VHB, témoin de la réplication du virus, était positif (Nalpas et coll., 1985 ; Pol et coll., 1987) alors que l'antigène HBs n'était pas détectable ; il s'agissait alors d'infections actives à présentation sérologique atypique. Cette dissociation sérologique a été en partie imputée à un trouble de l'exportation des particules virales (Nalpas et coll., 1992a). L'infection chronique par le VHB peut conduire au développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), tumeur survenant chez les cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool ; deux travaux ont montré la présence fréquente (environ 50 %) d'ADN du VHB dans le foie des patients consommateurs excessifs d'alcool (Bréchot et coll., 1982 ; Paterlini et coll., 1993), suggérant que le VHB joue un rôle majeur dans le développement du CHC chez les cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool.

Le risque potentiel d'infections actives et de cancer du foie lié au VHB ainsi que la fréquence de contamination chez les consommateurs excessifs d'alcool a débouché sur des essais de vaccination de ces sujets contre le VHB. Le taux de réponse vaccinale dans cette population est correct, à l'exception des cirrhotiques pour lesquels il est d'environ 50 % ; en revanche, les titres en anticorps anti-HBs sont faibles (Degos et coll., 1983, 1986 ; Mendenhall et coll., 1988). L'injection de rappel à 1 an améliore le taux de réponse mais les titres en anticorps restent peu élevés (Nalpas et coll., 1993), suggérant que le calendrier de rappel vaccinal pourrait être inadapté aux consommateurs excessifs d'alcool.

Hépatite C

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est également fréquente chez les consommateurs excessifs d'alcool, avec environ 10 % de positivité (Deny et coll., 1994 ; Fong et coll., 1994) ; l'origine de l'infection est le plus souvent une toxicomanie intraveineuse ancienne (Verbaan et coll., 1993 ; Coelho-Little et coll., 1995), l'alcool étant utilisé comme substituant de l'héroïne. La fréquence de positivité des marqueurs d'infection (anticorps anti-VHC) est maximale chez les patients ayant un CHC (Bruix et coll., 1989 ; Pares et coll., 1990 ; Nalpas et coll., 1991) ; l'infection est le plus souvent active, attestée par la positivité de l'ARN du VHC dans le sérum (Nishiguchi et coll., 1991 ; Shimizu et coll., 1992 ; Nalpas et coll., 1992b). De plus, l'ARN du VHC a été détecté alors que les anti-VHC étaient négatifs chez un petit nombre de patients consommateurs excessifs d'alcool (Nishiguchi et coll., 1991 ; Zignego et coll., 1994), suggérant que, tout comme pour le VHB, l'alcool pourrait interférer avec le cycle viral. De fait, plusieurs travaux démontrent chez les patients ayant une hépatite C une augmentation de la quantité d'ARN circulant en cas de consommation excessive d'alcool (Oshita et coll., 1994 ; Pessione et coll., 1998).

L'association alcool-infection par le VHC est particulièrement nocive pour le foie. En effet, l'ensemble des résultats publiés s'accordent à propos du rôle de l'alcool dans la survenue d'une cirrhose liée au VHC, avec un risque multiplié par 3 en cas de consommation excessive (Corrao et Arico, 1998 ; Pol et coll., 1998 ; Roudot-Thoraval et coll., 1997) ; un accroissement du risque de CHC a également été observé (Miyakawa et coll., 1993). En conséquence, il est recommandé aux patients de n'avoir qu'une consommation d'alcool occasionnelle, si ce n'est nulle (Nalpas et coll., 1998).

Au total, si les infections par les virus à tropisme hépatique, surtout celle liée au VHC, peuvent participer, chez les sujets consommateurs excessifs d'alcool, à la constitution de la cirrhose par des mécanismes qui leur sont propres, cela ne constitue en aucun cas un prérequis (Nalpas, 1985, 1994). En revanche, il est clairement établi que la consommation d'alcool est un facteur aggravant l'évolution des hépatites chroniques d'origine virale.

Interactions avec la prise de paracétamol

Les premiers signalements d'hépatite médicamenteuse au paracétamol utilisé à doses thérapeutiques chez des consommateurs excessifs remontent à la fin des années soixante-dix. Ces hépatites sont caractérisées par une nécrose hépatocytaire majeure conduisant à une élévation très importante (supérieure à 100 fois la normale dans plus de 90 % des cas) de l'activité de l'aspartate aminotransférase sérique, alors que l'enzyme ne dépasse pas 5 fois la normale en cas d'hépatite alcoolique. L'incidence de cette atteinte médicamenteuse chez les patients consommateurs excessifs d'alcool n'est pas connue avec précision ; toutefois, l'information sur le risque délétère de l'association doit

être régulièrement divulguée dans la mesure où il s'agit d'une hépatite gravissime : sur 81 cas analysés en 1995, la mortalité était de 20 % (Zimmerman et Maddrey, 1995), or 40 % des patients de cette série avaient absorbé moins de 4 g de paracétamol (posologie quotidienne maximale recommandée). L'hépatotoxicité du paracétamol est dose-dépendante. Les radicaux réactifs formés au cours de son métabolisme par le cytochrome P4502E1 déclenchent l'activation des cellules de Kupffer, avec libération de médiateurs de l'inflammation contribuant à aggraver les lésions hépatiques (Blazka et coll., 1995).

Traitement

Ainsi qu'il a été exposé plus haut, le foie oppose pendant longtemps une grande résistance à la toxicité de l'éthanol ; en revanche, lorsque la cirrhose est constituée ou en cas d'HA sévère, la survie à 5 ans varie selon les séries de 20 % à 60 % (Harris et Brunt, 1995). C'est pourquoi des thérapeutiques vigoureuses doivent être mises en œuvre, d'abord pour éviter la survenue de la cirrhose et, une fois celle-ci constituée, pour éviter les complications et l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire.

Traitement préventif

Le traitement le plus pertinent est préventif et consiste à promouvoir la modération de la consommation dans les limites préconisées par l'OMS. C'est l'objectif des campagnes de prévention dont l'efficacité est difficile à évaluer. Un autre objectif pourrait être d'inciter les consommateurs excessifs d'alcool à consulter plus tôt, à un stade où les lésions organiques sont encore réversibles. Entre 1982 et 1995, la fréquence des cirrhoses et des HA chez les patients consommateurs excessifs d'alcool hospitalisés dans un service d'Île-de-France a eu tendance à augmenter (Naveau et coll., 1999b).

Les consommateurs excessifs échappent pendant longtemps au système de soins pour de multiples raisons, dont la première est l'absence de symptômes et de conséquences apparentes de leur alcoolisation : dans les centres de prise en charge spécialisés (CCAA), la moyenne d'âge des « nouveaux » arrivants se situe autour de 40-45 ans (Association nationale de prévention de l'alcoolisme) et leur durée moyenne d'alcoolisation excessive est d'environ 10 à 15 ans. À défaut de repérage et d'interventions précoces sur la variable « consommation », il est licite de s'interroger sur les moyens existants qui pourraient « protéger » le foie contre l'hépatotoxicité de l'éthanol dans l'attente de la concrétisation d'une prise en charge alcoologique. Cette approche, *a priori* provocatrice, est à l'alcool ce que le programme d'échanges des seringues (ou le Stéribox) est à la toxicomanie intraveineuse : puisqu'on ne peut durablement modifier le comportement d'un individu contre sa volonté, cherchons à diminuer les conséquences des prises de risque.

Les informations disponibles en ce domaine proviennent de l'expérimentation animale car, pour des raisons éthiques bien évidentes, on n'imagine guère un investigateur proposer chez l'homme un protocole impliquant une alcoolisation excessive prolongée sur plusieurs années ! Deux pistes méritent de s'y attarder.

Stérilisation intestinale

L'idée *princeps* est de diminuer, voire d'annuler, la production d'endotoxines dont on suspecte le rôle dans le déclenchement de la cascade des cytokines. Chez le rat alcoolisé, un traitement par *lactobacillus*, inhibiteur de la croissance des bactéries intestinales Gram négatif (Nanji et coll., 1994) ou par polymyxine B-néomycine (Adachi et coll., 1995) diminue l'endotoxinémie et atténue significativement la sévérité des lésions hépatiques. Chez l'homme, une prise au long cours serait susceptible de modifier l'écologie bactérienne intestinale de façon importante avec des effets secondaires dont l'impact n'est pas connu.

Supplémentation en phosphatidylcholine

Il est généralement admis que les acides gras polyinsaturés sont plus susceptibles que les acides saturés ou monoinsaturés à l'attaque des radicaux libres, favorisant ainsi le processus de lipoperoxydation. Pourtant, des travaux menés chez l'animal ont mis en évidence un effet antioxydant de la phosphatidylcholine (PPC), acide gras polyinsaturé extrait du soja (Lieber et coll., 1997). De plus, le caractère protecteur contre la fibrose et la cirrhose alcoolique d'un régime riche en PPC est suggéré par un travail prospectif mené chez le babouin alcoolisé : au terme de plusieurs années de régime alcoolisé, aucun des babouins ayant reçu un supplément de PPC n'a développé de cirrhose ou de fibrose extensive, alors que cela était le cas chez 10 des 12 animaux n'en ayant pas reçu (Lieber et coll., 1994). Cet effet pourrait être du à une diminution de l'activation des lipocytes en fibroblastes. Enfin, chez le rat, la PPC atténue la fibrose induite par le tétrachlorure de carbone et permet en outre une régression de la fibrose préexistante (Ma et coll., 1996). Ces résultats sont surprenants car ils vont à l'encontre des théories biochimiques de la lipoperoxydation et s'opposent à ceux obtenus avec d'autres modèles animaux (Nanji et coll., 1995) ; les différences pourraient, entre autres, provenir de la quantité de PPC dans le régime, mais d'autres biais non encore identifiés sont possibles. Néanmoins, les effets bénéfiques potentiels de la PPC sont renforcés par les résultats montrant que le déficit en choline, précurseur de la PPC, provoque des lésions hépatiques à type de stéatose et de cirrhose (Lombardi, 1971) ; de plus, chez les rats alcoolisés, un régime déficient en choline majore considérablement les effets toxiques de l'alcool (Eastin et coll., 1997). La PPC occuperait alors une position originale, protectrice, au sein des acides gras polyinsaturés toxiques. Des études complémentaires sont souhaitables pour vérifier ces propriétés avant d'en diffuser l'usage.

Traitement curatif

L'adjectif « curatif » n'est pas tout à fait approprié puisqu'il ne peut pas s'appliquer à la cirrhose, pathologie hépatique considérée comme irréversible.

Le traitement des maladies alcooliques du foie repose sur un tripode : *abstinence*, *bed rest* (repos), *calories* (ABC). Aujourd'hui, les médicaments n'ont qu'une place marginale et des indications bien précises, seuls les corticoïdes ayant fait la preuve de leur intérêt. Enfin, la transplantation hépatique reste l'ultime recours en cas de cirrhose sévère.

Abstinence, repos, supplémentation calorique

Dès la fin des années soixante, le bénéfice de l'arrêt de la consommation sur l'état clinique et la survie a été démontré par plusieurs études (Powell et Klatskin, 1968 ; Pares et coll., 1986 ; Morgan, 1994). Dans un travail déjà ancien, Borowsky a suivi 54 cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool pendant 2 ans : sur les 23 restés abstinents, 22 étaient vivants en fin d'enquête contre 3 des 15 ayant recommencé à boire excessivement ; les 12 étaient décédés d'insuffisance hépatique ou d'hémorragie digestive. Ceux qui buvaient modérément avaient une survie semblable à celle des abstinents, mais étaient plus souvent réhospitalisés (Borowsky et coll., 1981). Toutefois, l'impact de l'arrêt de la consommation d'alcool sur la survie des cirrhotiques a fait l'objet d'un certain nombre de controverses (Pande et coll., 1978) dont l'explication réside dans le degré de sévérité de la maladie ou l'existence de complications, en particulier l'hémorragie digestive, lors de l'inclusion dans le protocole de suivi. En effet, dans les cas les plus sévères ou compliqués, le bénéfice du sevrage définitif ne sera pas mis en évidence par l'analyse statistique, car le risque de mortalité lié à l'insuffisance hépatocellulaire ou à la complication est majeur (McCormick et coll., 1992). Il serait toutefois spécieux de conclure que le sevrage n'a d'intérêt que chez les patients ayant une cirrhose peu sévère.

La prescription du repos va dépendre de la sévérité de l'état organique et de l'intensité de l'asthénie, symptôme commun à l'ensemble des hépatopathies aiguës ou chroniques. Au besoin de repos nécessité par le traitement de l'hépatopathie peut s'ajouter celui lié au sevrage d'alcool.

La malnutrition est un facteur significativement lié à la sévérité de l'HA et à la survie de manière indépendante ; la supplémentation calorique apporte un léger bénéfice, supplémentaire à celui d'un traitement seul (Mendenhall et coll., 1993).

Corticoïdes

Les corticoïdes sont les seuls médicaments ayant démontré une efficacité sur la survie des patients ayant une HA sévère (Ramond et coll., 1992) ; par rapport au placebo, le pourcentage de survivants à 1 an est augmenté d'environ 20 %

(Mathurin et coll., 1996) chez les traités mais à 2 ans il est identique, suggérant que l'amélioration sous corticoïdes ne dispense pas de maintenir une surveillance appropriée.

Transplantation hépatique

La cirrhose alcoolique, hépatopathie la plus fréquente en France et en Europe, ne représente qu'un peu plus d'un quart des indications de la transplantation (tableau 3.II). En France, on observe depuis 3 ans un net accroissement du nombre de patients cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool en attente de greffe, puisque leur nombre est passé de 197 en 1997 à 261 en 1998 et 289 en 1999.

Tableau 3.II : Indications de la transplantation hépatique pour cirrhose en Europe (données janvier 1988-juin 1997, Établissement français des greffes)

	Répartition des indications	
Étiologie de la cirrhose	N	%
Virale	5 232	43
Alcoolique	3 335	27
Biliaire primitive	2 020	16
Auto-immune	485	4
Biliaire secondaire	143	1
Autre	253	2
Inconnue	899	7
Total	12 367	100

Cette augmentation répond sans doute à un élargissement général des critères d'inscription sur la liste d'attente, puisque le nombre de patients inscrits pour cirrhose post hépatite C ou pour carcinome hépatocellulaire a également fait un bond considérable. Le taux de patients cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool effectivement greffés est stable, environ 70 % des inscrits (tableau 3.III). La survie de ces patients transplantés est similaire à celle observée pour les cirrhoses virales (70 % de survie à 3 ans).

Tableau 3.III : Transplantations hépatiques réalisées en France pour cirrhose alcoolique (données 1995-1999, Établissement français des greffes)

	1995	1996	1997	1998	1999
Patients inscrits (N)	205	188	197	261	289
Greffes réalisées (%)	73	79	68	71	71
Proportion des greffes hépatiques (%)	23	24	22	27	29

Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer la part modeste de la cirrhose alcoolique dans les indications de transplantation. La première est l'amélioration spontanée de la maladie pouvant survenir après arrêt de la consommation ; une autre serait la mauvaise compliance de patients consommateurs excessifs d'alcool cirrhotiques et le risque de récidive de la consommation après l'arrêt (d'autres raisons non formellement exprimées pourraient relever d'une forme discutable de morale stipulant que l'alcoolique n'est pas prioritaire, car entièrement responsable de la survenue de sa maladie).

Le bénéfice lié à l'arrêt de la consommation, comme il a été exposé plus haut, est réel, mais particulièrement chez ceux ayant une cirrhose peu sévère, c'est-à-dire des malades à qui la transplantation ne sera de toute façon pas proposée. En revanche, chez ceux ayant une cirrhose grave, souvent d'ailleurs accompagnée d'une HA, le pronostic est d'emblée réservé et la majeure partie des décès surviennent dans les 6 mois suivant le diagnostic. Attendre et observer l'évolution spontanée de la cirrhose hors de toute alcoolisation peut donc se révéler préjudiciable. Quant à la reprise, le plus souvent modérée, de la consommation après transplantation, elle est observée dans environ 15 % à 40 % des cas, selon les séries, mais n'aurait pas d'incidence sur la survie du greffon, et le risque de rechute alcoolique est fonction de la durée d'abstinence avant transplantation, les patients sevrés au moins 6 mois avant la greffe ayant le plus faible taux de reprise de consommation (Gerhardt et coll., 1996 ; Bird et coll., 1990 ; Jaeck et coll., 1993 ; DiMartini et coll., 1998).

Aujourd'hui, les transplanteurs appliquent le principe suivant proposé en 1994 sur la base d'une modélisation (Poynard et coll., 1994) : tout patient alcoolique ayant une cirrhose grave dont la sévérité ne s'est pas atténuée après 6 mois de sevrage complet d'alcool doit être proposé pour transplantation hépatique (à condition bien sûr qu'il présente une structure psychique équilibrée et qu'il ne soit pas socialement désinséré).

Nouvelles pistes thérapeutiques

La méthionine est un acide aminé essentiel chez les mammifères, car elle joue un rôle majeur dans les processus de transméthylation et est un donneur de groupe sulfure, étape essentielle dans la synthèse des protéines et des acides nucléiques. La méthionine est métabolisée, en grande partie dans le foie (50 %), en S-adénosylméthionine (SAM) par une enzyme, la méthionine adénosyltransférase, les produits finaux du catabolisme étant la taurine et la cystéine, acide aminé nécessaire pour la synthèse du glutathion. Chez les sujets cirrhotiques, le métabolisme de la méthionine est fortement inhibé (Marchesini et coll., 1992) et, chez l'animal, la perturbation semble exister dès la phase précoce de l'hépatopathie (Lu et coll., 2000). Plusieurs travaux expérimentaux ont montré que l'addition de SAM au milieu de culture diminuait l'hépatotoxicité de l'éthanol, entre autres par le maintien du taux d'ATP intracellulaire et intramitochondrial (Devi et coll., 1993 ; Garcia-Ruiz et coll., 1995).

Un essai contrôlé randomisé a comparé, chez le cirrhotique consommateur excessif, l'effet sur la survie de l'administration de SAM à celui d'un placebo (Mato et coll., 1999). Cent vingt-trois patients ont été inclus (62 SAM, 61 placebo) sur une période de 7,5 ans et suivis jusqu'au décès ou à la transplantation hépatique pendant une période maximale de 2 ans. La moitié des patients de chaque groupe avaient continué à boire, plutôt modérément, pendant l'essai ; 20 % avaient une infection par le VHC. Vingt-huit patients (18 placebo, 10 SAM) sont décédés ou ont été transplantés. Parmi les 18 décès dans le groupe placebo, 13 étaient dus à la cirrhose contre 9 sur 10 dans le groupe SAM. En restreignant l'analyse aux cirrhoses peu sévères (classe A et B de Child), la survie du groupe SAM était significativement meilleure (87 % de survivants à 2 ans contre 70 %, $p = 0,04$). La lecture des résultats est toutefois contrariée par le fait qu'un paramètre fortement associé au décès était la positivité VHC, ce qui enlève de la puissance statistique à l'essai et ne permet pas d'appréhender correctement le réel bénéfice du régime SAM.

La méthionine et la phosphatidylcholine font partie du même cycle métabolique qui aboutit entre autres à la formation de glutathion, composé dont la capacité à atténuer l'hépatotoxicité de l'éthanol a encore été récemment soulignée chez l'animal (Iimuro et coll., 2000). L'ensemble des travaux menés sur ces produits est encourageant mais encore insuffisant ; des recherches complémentaires, incluant des essais thérapeutiques, devraient être menées.

Sachant le rôle pivot du *tumor necrosis factor* α (TNFα) dans l'hépatite alcoolique, la démonstration de l'atténuation des lésions hépatiques dues à l'alcool chez l'animal par les anticorps antiTNFα (Lombardi, 1971 ; Honchel et coll., 1992 ; Iimuro et coll., 1997b) et la disponibilité de ces anticorps dans la pharmacopée, des essais cliniques de leur efficacité dans l'HA sévère sont en préparation. En admettant que leur efficacité soit démontrée, cela ne devra pas contrarier l'effort nécessaire de recherche dans le domaine thérapeutique car l'HA sévère ne représente qu'une faible part des pathologies rencontrées.

En conclusion, la toxicité de l'alcool sur le foie peut s'exprimer à partir de doses habituellement considérées comme « modérément excessives » ; cette toxicité ainsi que ses conséquences dans les champs de la Santé publique et de l'économie de la Santé sont trop peu reconnues et prises en compte en raison, entre autres, de l'insuffisance des connaissances épidémiologiques et physiopathologiques, et du manque d'outils diagnostiques et de moyens thérapeutiques.

Bibliographie

ADACHI Y, MOORE LE, BRADFORD BU, GAO W, THURMAN RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995, **108** : 218-224

ANONYME. Alcoholic liver disease : morphological manifestations. Review by an International group. *Lancet* 1981, **1** : 707-711

ANONYME. Les Inégalités sociales de santé. LECLERC A, FASSIN D, GRANDJEAN H, KAMINSKI M, LANG T, eds. INSERM, La Découverte, 2000

ARICO S, GALATOLA G, TABONE M, CORRAO G, TORCHIO P et coll. The measure of life-time alcohol consumption in patients with cirrhosis : reproducibility and clinical relevance. *Liver* 1995, **15** : 202-208

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

ATTALI P, THIBAULT N, BUFFET C, BRIANTAIS MJ, PAPOZ L et coll. Les marqueurs du virus B chez les alcooliques chroniques. *Gastroenterol Clin Biol* 1981, **5** : 1095-1102

BECKER U, DEIS A, SORENSEN TI, GRONBAEK M, BORCH-JOHNSEN K et coll. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age : a prospective population study. *Hepatology* 1996, **23** : 1025-1029

BECKER U. Liver disease. Importance of gender and type of alcohol. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998, **22(S)** : 139A (abstract)

BELLENTANI S, SACCOCCIO G, COSTA G, TIRIBELLI C, MANENTI F et coll. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997, **41** : 845-850

BELLENTANI S, TIRIBELLI C, SACCOCCIO G, SODDE M, FRATTI N et coll. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy : the Dionysos Study. *Hepatology* 1994, **20** : 1442-1449

BIRD GL, O'GRADY JG, HARVEY FA, CALNE RY, WILLIAMS R. Liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis : selection criteria and rates of survival and relapse. *BMJ* 1990, **301** : 15-17

BLAZKA ME, WILMER JL, HOLLADAY SD, WILSON RE, LUSTER MI. Role of proinflammatory cytokines in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **133** : 43-52

BOROWSKY SA, STROME S, LOTT E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology* 1981, **80** : 1405-1409

BOUCHIER IAD, HISLOP WS, PRESCOTT RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *J Hepatol* 1992, **16** : 290-297

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

BRUIX J, BARRERA JM, CALVET X, ERCILLA G, COSTA J et coll. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989, **2** : 1004-1006

CADRANEL JF, RUFAT P, DEGOS F. For the Group of Epidemiology of the French Association For the Study of the Liver (AFEF). Practices of liver biopsy in France : results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000, **32** : 477-81

CHOU S P, GRANT BF, DAWSON DA. Alcoholic beverage preference and risks of alcohol-related medical consequences : a preliminary report from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998, **22** : 1450-1455

CHRISTOFFERSEN P, NIELSEN K. Histologic changes in human liver biopsies from alcoholics. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1972, **80** : 557

COATES RA, HALLIDAY ML, RANKIN JG, FEINMAN SV, FISHER MM. Risk of fatty infiltration or cirrhosis of the liver in relation to ethanol consumption : a case-control study. *Clin Invest Med* 1986, **9** : 26-32

COELHO-LITTLE ME, JEFFERS LJ, BERNSTEIN DE, GOODMAN JJ, REDDY KR et coll. Hepatitis C virus in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 1173-1176

CORRAO G, ARICO S, RUSSO R, CARLE F, GALATOLA G et coll. Alcohol consumption and non-cirrhotic chronic hepatitis : a case-control study. *Int J Epidemiol* 1991, **20** : 1037-1042

CORRAO G, ARICO S, ZAMBON A, TORCHIO P, DI ORIO F. Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1997, **32** : 1174-1180

CORRAO G, ARICO S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis *Hepatology* 1998, **27** : 914-919

CORRAO G, LEPORE AR, TORCHIO P, GALATOLA G, ARICO S, DI ORIO F. Interaction between dietary pattern and alcohol intake on the risk of liver cirrhosis. The Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43** : 7-17

CORRAO G, TORCHIO P, ZAMBON A, D'AMICIS A, LEPORE AR, DI ORIO F. Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis : a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 154-159

DAY CP, BASHIR R, JAMES OW, BASSENDINE MF, CRABB DW et coll. Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology* 1991, **14** : 798-80

DEGOS F, BRÉCHOT C, NALPAS B, DUHAMEL G, COUROUCE AM et coll. Hepatitis B vaccination and alcoholic cirrhosis (letter to the Editor). *Lancet* 1983, **2** : 1498

DEGOS F, DUHAMEL G, BRÉCHOT C, NALPAS B, COUROUCE AM et coll. Hepatitis B vaccination in chronic alcoholics. *J Hepatol* 1986, **2** : 406-409

DELMAS D, JANNIN B, MALKI MC, LATRUFFE N. Inhibitory effect of resveratrol on the proliferation of human and rat hepatic derived cell lines.*Oncology reports* 2000, **7** : 847-852

DENY P, HALIMI C, TRINCHET JC, MUNZ C, BIANCHI A et coll. Role of hepatitis C virus in the genesis of hepatic lesions observed in alcoholic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, **18** : 110-114

DEVI BG, HENDERSON GI, FROSTO TA, SCHENKER S. Effect of ethanol on rat fetal hepatocytes : studies on cell replication, lipid peroxidation and glutathione. *Hepatology* 1993, **18** : 648-659

DIMARTINI A, JAIN A, IRISH W, FITZGERALD MG, FUNG J. Outcome of liver transplantation in critically ill patients with alcoholic cirrhosis : survival according to medical variables and sobriety. *Transplantation* 1998, **66** : 298-302

EASTIN CE, MCCLAIN CJ, LEE EY, BAGBY GJ, CHAWLA RK. Choline deficiency augments and antibody to tumor necrosis factor-alpha attenuates endotoxin-induced hepatic injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1037-1041

FERNANDEZ V, KRIZ A, VIDELA LA. Age-dependent changes in in vivo ethanol metabolism and in the activity of hepatic enzymes involved in ethanol oxidation and microsomal functions. *Cell Biochem Funct* 1988, **6** : 7-12

FONG TL, KANEL GC, CONRAD A, VALINLUCK B, CHARBONEAU F, ADKINS RH. Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994, **19** : 554-557

FREZZA M, DI PADOVA C, POZZATO G, TERPIN M, BARAONA E, LIEBER CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990, **322** : 95-99

GARCIA-RUIZ C, MORALES A, COLELL A, BALLESTA A, RODES J et coll. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology* 1995, **21** : 207-214

GERHARDT TC, GOLDSTEIN RM, URSCHEL HC, TRIPP LE, LEVY MF et coll. Alcohol use following liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1996, **62** :1060-1063

GIRAUD V, NAVEAU S, BALIAN A, BELDA E, CAPRON F et coll. Predictive risk factors for progression to cirrhosis in early stage alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : 997-1002

GIRRE C, HISPARD E, THEROND P, GUEDJ S, BOURDON R, DALLY S. Effect of abstinence from alcohol on the depression of glutathione peroxidase activity and selenium and vitamin E levels in chronic alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 909-912

GODICHAUD S. Désactivation des myofibroblastes hépatiques par le *trans*-resvératrol, un polyphénol dérivé de la vigne. Communication aux 43e journées de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) Paris, 1998

GONZALEZ-QUINTELA A, MELLA C, PEREZ LF, ABDULKADER I, CAPARRINI AM, LOJO S. Increased serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in alcoholics : a possible marker of alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1222-1226

HARRIS D, BRUNT P. Prognosis of alcoholic liver disease-100 years on and the need for international standards and guidelines. *Alcohol Alcohol* 1995, **30** : 591-600

HONCHEL R, RAY MB, MARSANO L, COHEN D, LEE E et coll. Tumor necrosis factor in alcohol enhanced endotoxin liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 665-669

HORAN MA, BROUWER A, BARELDS RJ, WIENTJENS R, DURHAM SK, KNOOK DL. Changes in endotoxin sensitivity in ageing. Absorption, elimination and mortality. *Mech Ageing Dev* 1991, **57** : 145-162

IIMURO Y, FRANKENBERG MV, ARTEEL GE, BRADFORD BU, WALL CA, THURMAN RG. Female rats exhibit greater susceptibility to early alcohol-induced liver injury than males. *Am J Physiol* 1997a, **272** : G1186-G1194

IIMURO Y, GALLUCCI RM, LUSTER MI, KONO H, THURMAN RG. Antibodies to tumor necrosis factor alfa attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997b, **26** : 1530-1537

IIMURO Y, BRADFORD BU, YAMASHINA S, RUSYN I, NAKAGAMI M et coll. The glutathione precursor L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid protects against liver injury due to chronic enteral ethanol exposure in the rat. *Hepatology* 2000, **31** : 391-398

IMBERT-BISMUTH F, RATZIU V, PIERONI L, CHARLOTTE F, BENHAMOU Y, POYNARD T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet* 2001, **357** : 1069-1075

JAECK D, FRATTE S, BOUDJEMA K, ELLERO B, WOEHL-JAEGLE ML et coll. Comparative study of results of hepatic transplantation between 2 groups of patients : alcoholic cirrhosis versus non-alcoholic cirrhosis. *Chirurgie* 1993-94, **119** : 569-573

JIANG JJ, SALVUCCI M, THEPOT V, POL S, EKINDJIAN OG, NALPAS B. PGA score in diagnosis of alcoholic fibrosis. *Lancet* 1994, **343** : 803

KONO H, WHEELER MD, RUSYN I, LIN M, SEABRA V et coll. Gender differences in early alcohol-induced liver injury : role of CD14, NF-kappaB, and TNF-alpha. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, **278** : G652-G661

LASKUS T, RADKOWSKI M, LUPA E, HORBAN A, CIANCIARA J, SLUSARCZYK J. Prevalence of markers of hepatitis viruses in out-patients alcoholics. *J Hepatol* 1992, **15** : 174-178

LEANDRO G, COLLOREDO G, COZZOLONGO R, ELBA S. Hepatocellular carcinoma in cirrhotics patients : role of hepatitis B virus. *Ital J Gastroenterol* 1990, **22** : 66-69

LELBACH WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci* 1975, **252** : 85-105

LELBACH WK. Epidemiology of alcoholic liver disease. *In* : Progress in liver diseases. POPPER H, SCHAFFNER F, eds. Philadelphia, Grune and Stratton, 1976 : 434-515

LIEBER CS, LEO MA, ALEYNIK SI, ALEYNIK MK, DECARLI LM. Polyenylphosphatidylcholine decreases alcohol-induced oxidative stress in the baboon. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 375-379

LIEBER CS, ROBINS SJ, LI J, DECARLI LM, MAK KM et coll. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 1994, **106** : 152-159

LIEBER CS. Alcohol, liver and nutrition. *J Am Coll Nutrition* 1991, **10** : 602-632

LOMBARDI B. Effects of choline deficiency on rat hepatocytes. *Fed Proc* 1971, **30** : 139-142

LU SC, HUANG ZZ, YANG H, MATO JM, AVILA MA, TSUKAMOTO H. Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, **279** : G178-G185

MA X, ZHAO J, LIEBER CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J Hepatol* 1996, **24** : 604-613

MARCHESINI G, BUGIANESI E, BIANCHI G, FABBRI A, MARCHI E et coll. Defective methionine metabolism in cirrhosis : relation to severity of liver disease. *Hepatology* 1992, **16** : 149-155

MATHURIN P, DUCHATELLE V, RAMOND MJ, DEGOTT C, BEDOSSA P et coll. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996, **110** : 1847-1853

MATO JM, CAMARA J, FERNANDEZ DE PAZ J, CABALLERIA L, COLL S et coll. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis : a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999, **30** : 1081-1089

MCCORMICK PA, MORGAN MY, PHILLIPS A, YIN TP, MCINTYRE N, BURROUGHS AK. The effects of alcohol use on rebleeding and mortality in patients with alcoholic cirrhosis following variceal haemorrhage. *J Hepatol*. 1992, **14** : 99-103

MENDENHALL C, ROSELLE GA, GARTSIDE P, MORITZ T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease : a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 635-641

MENDENHALL C, ROSELLE GA, LYBECKER LA, MARSHALL LE, GROSSMAN CJ et coll. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988, **33** : 263-269

MENDENHALL CL, ANDERSON S, WEESNER RE, GOLDBERG SJ, CROLIC KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984, **76** : 211-222

MENDENHALL CL, MORITZ TE, ROSELLE GA, MORGAN TR, NEMCHAUSKY BA et coll. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis : results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993, **17** : 564-576

MENDENHALL CL, SEEFF L, DIEHL AM, GHOSN SJ, FRENCH SW et coll. The VA Cooperative Study Group.Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis : their prevalence and clinical relevance. *Hepatology* 1991, **14** : 581-589

MEZEY E, KOLMAN CJ, DIEHL AM, MITCHELL MC, HERLONG HF. Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1988, **48** : 148-151

MICHEL E, DROUARD S, LE TOULLEC A, HATTON F. Mortalité liée à l'imprégnation éthylique. *In* : L'alcool à chiffres ouverts. SELI ARSLAN, ed. Paris, 1997 : 131-187

MIYAKAWA H, SATO C, IZUMI N, TAZAWA J, EBATA A et coll. Hepatitis C virus infection in alcoholic liver cirrhosis in Japan : its contribution to the development of hepatocellular carcinoma. *Alcohol Alcohol Suppl* 1993, **1A** : 85-90

MORGAN MY. The prognosis and outcome of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994, **2** : 335-343

NAKANO M, WORNER TM, LIEBER CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury : ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982, **83** : 777-785

NALPAS B. Alcool et virus de l'hépatite B : une association insolite aux conséquences imprévisibles. *Gastroenterol Clin Biol* 1985, **9** : 385-388

NALPAS B. Alcool et virus de l'hépatite C : le retour des virus hépatotropes. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, **18** : 105-109

NALPAS B, BERTHELOT P, THIERS V, DUHAMEL G, COUROUCE AM et coll. Hepatitis B virus multiplication in the absence of usual serological markers- A study of 146 alcoholics. *J Hepatol* 1985, **1** : 89-97

NALPAS B, DRISS F, POL S, HAMELIN B, HOUSSET C et coll. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991, **12** : 70-74

NALPAS B, POURCEL C, FELDMANN G, HOUSSET C, TIOLLAIS P et coll. Chronic alcohol intoxication decreases the serum level of hepatitis B surface antigen in transgenic mice. *J Hepatol* 1992a, **15** : 118-124

NALPAS B, THIERS V, POL S, DRISS F, THEPOT V et coll. Hepatitis C viremia and anti-HCV antibodies in alcoholics. *J Hepatol* 1992b, **14** : 381-384

NALPAS B, THEPOT V, DRISS F, POL S, COUROUCE AM et coll. Secondary immune response to HBV vaccine in alcoholics. *Alcoholism Clin Exp Res* 1993, **17** : 295-298

NALPAS B, HISPARD E, THEPOT V, POT S, DALLY S, BERTHELOT P. A comparative study between carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the diagnosis of excessive drinking in a liver unit. *J Hepatol* 1997, **27** : 1003-1008

NALPAS B, DELAROQUES-ASTAGNEAU E, LE BIHAN C, DRUCKER J, DESENCLOS JC. Medical practices regarding HCV infection in Europe. *J Vir Hep* 1998, **5** : 131-141

NANJI AA, KHETTRY U, SADRZADEH SM. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *Proc Soc Exp Biol Med* 1994, **205** : 243-247

NANJI AA, SADRZADEH SM, YANG EK, FOGT F, MEYDANI M, DANNENBERG AJ. Dietary saturated fatty acids : a novel treatment for alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1995, **109** : 547-554

NAVEAU S, GIRAUD V, BOROTTO E, AUBERT A, CAPRON F, CHAPUT JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997, **25** : 108-111

NAVEAU S, MONTEMBAULT S, BALIAN A, GIRAUD V, AUBERT A et coll. Biological diagnosis of the type of liver disease in alcoholic patients with abnormal liver function tests (published erratum appears in *Gastroenterol Clin Biol* 2000, **24(1)** : 141). *Gastroenterol Clin Biol* 1999a, **23** : 1215-1224

NAVEAU S, BOROTTO E, GIRAUD V, BARDOU M, AUBERT A et coll. Descriptive epidemiology of patients with alcoholic liver disease hospitalized in a hepato-gastroenterology service. *Gastroenterol Clin Biol* 1999b, **23** : 544-551

NAVEAU S, GIRAUD V, GANNE N, PERNEY P, HASTIER P et coll. Patients with alcoholic liver disease hospitalized in gastroenterology. A national multicenter study. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 131-136

NISHIGUCHI S, KUROKI T, YABUSAKO T, SEKI S, KOBAYASHI K et coll. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1991, **14** : 985-989

OBERTI F, VALSESIA E, PILETTE C, ROUSSELET MC, BEDOSSA P et coll. Non invasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997, **113** : 1609-1616

OSHITA M, HAYASHI N, KASAHARA A, HAGIWARA H, MITA E et coll. Increased serum hepatitis C virus RNA level among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994, **20** : 1115-1120

PANDE NV, RESNICK RH, YEE W, ECKARDT VF, SHURBERG JL. Cirrhotic portal hypertension : morbidity of continued alcoholism. *Gastroenterology* 1978, **74** : 64-69

PARES A, BARRERA JM, CABALLERIA J, ERCILLA G, BRUGUERA M et coll. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients : association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990, **12** : 1295-1299

PARES A, CABALLERIA J, BRUGUERA M, TORRES M, RODES J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986, **2** : 33-42

PARRISH KM, DUFOUR MC, STINSON FS, HARFORD TC. Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis : the 1986 National Mortality Followback Survey. *J Stud Alcohol* 1993, **54** : 450-456

PATEK AJ JR, TOTH IG, SAUNDERS MG, CASTRO GA, ENGEL JJ. Alcohol and dietary factors in cirrhosis. An epidemiological study of 304 alcoholic patients. *Arch Intern Med* 1975, **135** : 1053-1057

PATERLINI P, DRISS F, NALPAS B, PISI E, FRANCO D et coll. Persistence of hepatitis B and C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients : a study of a low-endemic area. *Hepatology* 1993, **17** : 20-29

PÉQUIGNOT G, TUYNS AJ, BERTA JL. Ascitic cirrhosis in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1978, **71** : 113-120

PÉQUIGNOT G. Augmentation du risque de cirrhose en fonction de la ration d'alcool. *Rev Alcoolisme* 1974, **20** : 191-202

PESSIONE F, DEGOS F, MARCELLIN P, DUCHATELLE V, NJAPOUM C et coll. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, **27** : 1717-1722

PIROLA RC, LIEBER CS. Hypothesis : energy wastage in alcoholism and drug abuse : possible role of hepatic microsomal enzymes. *Am J Clin Nutr* 1976, **29** : 90-93

POL S, FONTAINE H, CARNOT F, ZYLBERBERG H, BERTHELOT P et coll. Predictive factors for cirrhosis development in parenterally-acquired chronic hepatitis C : a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol* 1998, **29** : 12-19

POL S, THIERS V, NALPAS B, DEGOS F, GAZENGEL C et coll. Monoclonal anti-HBs antibodies radioimmunoassay and serum HBV-DNA hybridization as diagnostic tools of HBV infection : relative prevalence among HBsAg-negative alcoholics, patients with chronic hepatitis or hepatocellular carcinoma and blood donors. *Eur J Clin Invest* 1987, **17** : 515-521

POWELL WJ, KLATSKIN G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968, **44** : 406-420

POYNARD T, AUBERT A, BEDOSSA P, ABELLA A, NAVEAU S et coll. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers *Gastroenterology* 1991, **100** : 1397-402

POYNARD T, BARTHELEMY P, FRATTE S, BOUDJEMA K, DOFFOEL M et coll. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated controls. *Lancet* 1994, **344** : 502-507

RAMOND MJ, POYNARD T, RUEFF B, MATHURIN P, THEODORE C et coll. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992, **326** : 507-512

ROMELSJÖ A, KARLSSON G, HENNINGSOHN L, JAKOBSON SW. The prevalence of alcohol related mortality in both sexes, variation between indicators, Stockholm 1987. *Am J Public Health* 1993, **83** : 838-844

ROTILY M, DURBEC JP, BERTHEZENE P, SARLES H. Diet and alcohol in liver cirrhosis : a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 1990, **44** : 595-603

ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease : a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490

SAUNDERS JB, WALTERS JRF, DAVIES P, PATON A. A 20 years prospective study of cirrhosis. *Br Med J* 1981, **282** : 263-272

SAUNDERS JB, WODAK AD, MORGAN-CAPNER P, WHITE YS, PORTMANN B et coll. Importance of markers of hepatitis B virus in alcoholic liver disease. *Br Med J* 1983, **286** : 1851-1854

SHIMIZU S, KIYOSAWA K, SODEYAMA T, TANAKA E, NAKANO M. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in heavy drinkers with chronic liver diseases in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1992, **7** : 30-35

SORENSEN TI, ORHOLM M, BENTSEN KD, HOYBYE G, EGHOJE K, CHRISTOFFERSEN P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis *Lancet* 1984, **2** : 241-244

SUN GY, XIA J, XU J, ALLENBRAND B, SIMONYI A et coll. Dietary supplementation of grape polyphenols to rats ameliorates chronic ethanol-induced changes in hepatic morphology without altering changes in hepatic lipids. *J Nutr* 1999, **129** : 1814-1819

TEARE JP, SHERMAN D, GREENFIELD SM, SIMPSON J, BRAY G et coll. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet* 1993, **342** : 891-894

THULSTRUP AM, SORENSEN HT, STEFFENSEN FH, VILSTRUP H, LAURITZEN T. Changes in liver-derived enzymes and self-reported alcohol consumption. A 1-year follow-up study in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1999, **34** : 189-193

TSUTSUMI M, URASHIMA S, TAKASE S, UESHIMA Y, TSUCHISHIMA M et coll. Characteristics of serum hyaluronate concentrations in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1716-1721

TUYNS AJ, ESTEVE J, PEQUIGNOT G. Ethanol is cirrhogenic, whatever the beverage. *Br J Addict* 1984, **79** : 389-393

VERBAAN H, ANDERSSON K, ERIKSSON S. Intravenous drug abuse - the major route of hepatitis C virus transmission among alcohol-dependent individuals ? *Scand J Gastroenterol* 1993, **28** : 714-718

VIDELA LA, FERNANDEZ V, VALENZUELA A. Age-dependent changes in rat liver lipid peroxidation and glutathione content induced by acute ethanol ingestion. *Cell Biochem Funct* 1987, **5** : 273-80

ZIGNEGO AL, FOSCHI M, LAFFI G, MONTI M, CARECCIA G et coll. Inapparent hepatitis B virus infection and hepatitis C virus replication in alcoholic subjects with and without liver disease. *Hepatology* 1994, **19** : 577-582

ZIMMERMAN HJ, MADDREY WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol : analysis of instances of therapeutic misadventure (published erratum appears in *Hepatology* 1995, **22** : 1898). *Hepatology* 1995, **22** : 767-773

4

Stress oxydant et maladies alcooliques du foie

Au niveau du foie, organe principal du métabolisme, l'éthanol est susceptible d'entraîner diverses lésions telles que la stéatose, la nécrose, l'hépatite alcoolique aiguë, la fibrose ou la cirrhose. Les mécanismes impliqués dans le développement des maladies hépatiques chroniques d'origine alcoolique demeurent encore une énigme. Néanmoins, la fréquence de ces maladies est liée à la dose et à la durée de l'alcoolisation. De plus, divers facteurs génétiques et environnementaux contribuent à l'expression variable des alcoolopathies en relation avec la dose consommée par différentes populations.

Mécanismes du stress oxydant

De nombreux arguments montrent que l'alcool est responsable au niveau hépatique d'un stress oxydant résultant d'une perturbation du rapport prooxydants/antioxydants, le stress oxydant pouvant ainsi résulter d'une hyperproduction de radicaux libres ou d'une diminution de la défense antioxydante. Le stress oxydant est impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies chez l'homme (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies neurodégénératives…). De même, le stress oxydant pourrait représenter un facteur pathogénique essentiel dans la survenue des atteintes hépatiques liées à l'alcool.

Production des radicaux libres lors de l'alcoolisation

Les radicaux les plus importants à considérer en biologie sont dérivés de l'oxygène et formés lors de la séquence de réduction monovalente de cet élément. L'addition d'un électron à l'oxygène conduit au radical superoxyde ($O_2^{\bullet -}$), peu réactif par lui-même, mais représentant un précurseur d'espèces plus agressives. La dismutation du radical superoxyde catalysée par la superoxyde dismutase conduit en effet à la synthèse de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui peut participer à la biosynthèse du radical hydroxyle ($^{\bullet}OH$) : ce dernier réagit avec de nombreuses espèces moléculaires se trouvant dans son voisinage immédiat. Le radical $^{\bullet}OH$ apparaît ainsi comme l'espèce réactive

ayant une responsabilité majeure dans la cytotoxicité des radicaux libres (Halliwell et Gutteridge, 1986). Ce radical $^{\bullet}OH$ peut être formé à partir de H_2O_2 par la réaction de Fenton à laquelle participe un métal de transition tel que le fer.

L'administration d'éthanol provoque une augmentation de la production hépatique des dérivés réduits de l'oxygène $O_2^{\bullet -}$, H_2O_2 et $^{\bullet}OH$ au niveau de nombreux sites cellulaires, par différents systèmes enzymatiques (Nordmann et coll., 1992). Ces espèces sont encore appelées « dérivés réactifs de l'oxygène » (DRO). Leurs principaux sites de production au cours de l'alcoolisation sont représentés par les microsomes, les mitochondries et les cellules de Kupffer. Les systèmes impliqués comportent les chaînes respiratoires microsomales et mitochondriales, et la NADPH oxydase.

Chaîne respiratoire microsomale

Les travaux initiaux de Lieber et De Carli (1970) ont montré que l'alcoolisation chronique entraîne une augmentation de l'oxydation de l'éthanol liée à l'induction d'une isoenzyme du cytochrome P450 localisée dans le réticulum endoplasmique, le P4502E1 (CYP2E1). Inductible par l'alcool, il est générateur de DRO issus de la réduction d'O_2 en présence de NADPH. Des études récentes montrent que les cytochromes tels que les CYP3A sont également inductibles par l'éthanol et impliqués dans le métabolisme de l'éthanol et dans la production de DRO (Niemelä et coll., 2000 ; Puntarulo et Cederbaum, 1998).

Les dérivés réduits de l'oxygène ne sont pas les seuls radicaux produits lors de l'oxydation de l'éthanol par le CYP2E1 : des dérivés radicalaires carbone-centrés ont été détectés, possédant leur propre réactivité (Albano et coll., 1991). Le radical α-hydroxyéthyle ($^{\bullet}CH_2$-CH_2OH), d'abord caractérisé *in vitro* dans des préparations microsomales, a été identifié dans la bile de rats. Cette identification a été rendue possible par l'administration simultanée d'éthanol et d'un capteur de *spin*, transformant le radical 1-hydroxyéthyle en un radical plus stable, détectable grâce à la résonance paramagnétique électronique (RPE).

Chaîne respiratoire mitochondriale

L'une des sources physiologiques majeures de radicaux superoxydes est représentée par la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette production d'$O_2^{\bullet -}$ résulte des fuites électroniques lors du transfert des électrons par les complexes de la chaîne respiratoire. Lors de l'intoxication aiguë et chronique par l'éthanol, une augmentation de la production d'anions superoxydes est observée dans la mitochondrie de foie de rat (Sinaceur et coll., 1985 ; Kukielka et coll., 1994). Cette hyperproduction pourrait être liée à un effet désorganisateur de l'alcool sur les membranes mitochondriales, à l'augmentation du flux de NADH due au métabolisme de l'éthanol par l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), à la diminution de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire et à la diminution du système de défense représenté par le glutathion (GSH). Par ailleurs, le *tumor necrosis factor*

(TNF) α, une cytokine proinflammatoire, entraîne une élévation de la synthèse intracellulaire d'$O_2^{\bullet -}$ (Hennet et coll., 1993). L'augmentation du TNFα a souvent été décrite dans certaines conditions d'alcoolisation expérimentale et humaine, et peut contribuer à l'hyperproduction de radicaux libres par les mitochondries au cours de l'alcoolisation.

NADPH oxydase

Une autre source importante de radicaux libres est représentée par l'activation des cellules de Kupffer consécutive à l'administration d'éthanol. Cette élévation apparaît liée à l'activation de la NADPH oxydase. Cette enzyme est un système complexe, formé du cytochrome b_{558} présent dans la membrane plasmique et de trois protéines cytosoliques ($p47^{phox}$, $p67^{phox}$ et $p21^{rac}$) migrant vers la membrane après activation des cellules de Kupffer (par exemple par le lipopolysaccharide, ou endotoxine). La NADPH oxydase ainsi constituée, localisée dans la membrane plasmique, catalyse la formation d'$O_2^{\bullet -}$. Cet anion superoxyde libéré à l'intérieur de la cellule se dismute rapidement en H_2O_2. La même réaction a lieu dans la vacuole de phagocytose et conduit à la production de radicaux libres. Une production accrue d'$O_2^{\bullet -}$ par les cellules de Kupffer a été observée chez des souris recevant une charge aiguë d'éthanol (5 g/kg, intragastrique) (Pertoft et Smedsrod 1987). De plus, l'éthanol stimule la formation d'$O_2^{\bullet -}$ liée à l'activation des cellules de Kupffer par le liposaccharide (Dieter et coll., 1986). Le rôle majeur des radicaux libres générés par les cellules de Kupffer a été confirmé lors de l'inactivation de ces cellules par le chlorure de gadolinium (ClGd). Le prétraitement par le ClGd des rats alcoolisés selon le modèle de Tsukamoto et French (seul modèle d'alcoolisation du rat conduisant à des lésions histologiques hépatiques sévères) bloque la formation du radical α-hydroxyéthyle (Knecht et coll., 1995). Par ailleurs, l'administration aiguë d'éthanol active la NADPH oxydase des cellules de Kupffer (Bautista et Spitzer, 1999). De plus, l'inactivation de la sous-unité $p47^{phox}$ de la NADPH oxydase (Kono et coll., 2000) prévient la formation des radicaux libres mesurés dans la bile par RPE chez les souris alcoolisées selon le modèle de Tsukamoto et French. L'ensemble de ces résultats montre que la NADPH oxydase des cellules de Kupffer représente une source majeure de radicaux libres lors de l'alcoolisation.

Bien que l'endotoxémie d'origine intestinale (augmentation de l'endotoxine plasmatique associée à une modification de la perméabilité intestinale) semble être le facteur clé dans l'activation des cellules de Kupffer, le rôle de l'éthanol et des produits de la lipoperoxydation est à considérer. L'activation des cellules de Kupffer conduisant à l'augmentation de l'expression des gènes des cytokines met en jeu la translocation de la protéine kinase C (PKC) dépendante du récepteur de l'endotoxine, mais également de l'augmentation de l'influx de Ca_i^{2+} liée à l'éthanol ou à l'hypoxie (Lands, 1995). La PKC induit la translocation de la NADPH oxydase au niveau de la membrane plasmique, entraînant la formation des dérivés réactifs de l'oxygène. Ces DRO sont impliqués dans l'activation de facteurs de transcription tels que NFkB (*nuclear factor* kB), et donc dans l'augmentation de l'expression des gènes de certaines

cytokines proinflammatoires. L'augmentation de l'expression de certaines cytokines par les cellules de Kupffer a été observée même en absence d'une endotoxémie marquée, suggérant la participation de facteurs autres que l'endotoxine (Afford et coll., 1998). Les adduits protéiques de type MAA (*malonaldehyde acetaldehyde adduct*), résultant de la réaction entre des protéines et les aldéhydes (acétaldéhyde et malondialdéhyde), sont des ligands potentiels des récepteurs spécifiques du mannose des cellules de Kupffer (Klassen et Thiele, 1998 ; Bautista, 2000) ; leur activation entraîne une séquence de transduction de signaux similaires à ceux induits par l'endotoxine.

Il est encore difficile de mesurer, d'après la littérature, l'importance relative jouée par chaque système générateur de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène dans la toxicité de l'alcool.

Rôle du fer dans la génération des radicaux libres

La production tissulaire d'$^{\bullet}OH$ dépend largement de la présence de fer susceptible d'agir en tant que catalyseur des réactions radicalaires.

Teneurs en fer

De nombreuses études ont montré que l'alcoolisation aiguë ou chronique détermine une augmentation du fer non héminique au niveau hépatique (Houzé et coll., 1991 ; Conde-Martel et coll., 1992 ; Gonzalez-Reimers et coll., 1996 ; Shahbazian et coll., 1994). Parmi les mécanismes impliqués dans les altérations du métabolisme du fer, l'augmentation de la captation du fer lié à la transferrine ou de la transferrine partiellement sialylée pourrait jouer un rôle fondamental. Des études ont mis en évidence une augmentation de la vitesse de captation hépatique du fer de la transferrine marquée par le ^{59}Fe lors d'une charge aiguë en éthanol (Rouach et coll., 1994). L'administration d'allopurinol (un capteur de radicaux libres) prévient à la fois l'augmentation de la captation du fer, l'élévation du fer non héminique et les principaux stigmates biologiques du stress oxydant au niveau hépatique chez des rats recevant une charge aiguë en éthanol. Ces travaux suggèrent que les radicaux libres générés lors du métabolisme de l'éthanol favorisent la captation du fer lié à la transferrine.

Cependant, des résultats contradictoires ont été rapportés au cours de l'alcoolisation chronique des rats. La captation du fer lié à la transferrine est inchangée ou diminuée (Batey et Johnston, 1993). Il faut considérer que la transferrine partiellement désialylée (ou asialotransferrine) libère plus rapidement le fer dans les tissus que la transferrine native (Regoeczi et coll., 1984 ; Begin et coll., 1988), et que l'alcoolisation chronique s'accompagne généralement d'une élévation de l'asialotransferrine. Quel qu'en soit le mécanisme, l'augmentation de la captation du fer peut contribuer à l'accumulation modérée et progressive du fer hépatique observée dans certaines conditions d'alcoolisation expérimentale. Cependant, dans certaines études la concentration en fer

hépatique a été trouvée inchangée (Kawase et coll., 1989) voire diminuée (Rouach et coll., 1997) chez les rats alcoolisés alors qu'un stress oxydant sévère était apparent chez ces derniers.

Une augmentation du fer non héminique (Tsukamoto et coll., 1999) a également été décelée dans les cellules de Kupffer de foie de rats alcoolisés. Cet effet est vraisemblablement lié à l'augmentation de la phagocytose des hématies, dont la demi-vie est diminuée en réponse aux altérations oxydatives de leurs membranes. Cette augmentation du fer est associée à une augmentation de la production de radicaux libres, à l'activation du NFkB et à l'induction de la synthèse de TNFα dans les cellules de Kupffer. Le traitement de ces cellules *ex vivo* par un chélateur du fer (L_1, deferiprone) normalise tous ces paramètres. Ces résultats montrent que le fer joue un rôle essentiel dans l'activation de NFkB et l'expression des gènes de cytokines proinflammatoires. Ces perturbations du métabolisme du fer peuvent jouer un rôle essentiel dans les hépatopathies alcooliques.

Les hépatopathies alcooliques sont associées à des altérations de l'homéostasie du fer. Ces altérations comportent des modifications du *turn over* du fer sérique et une surcharge hépatique en fer (Potter, 1991). Chapman et coll. (1983) ont observé une augmentation de la captation du ^{52}Fe de la transferrine chez des sujets atteints d'une stéatose ou d'une cirrhose alcoolique. La concentration de fer sérique est augmentée et corrélée à la captation de fer chez les patients consommateurs excessifs. De plus, la surcharge hépatique en fer apparaît corrélée à la stéatose plutôt qu'à la fibrose (Chapman et coll., 1983). Des résultats variables ont été retrouvés quant à la sidérose chez les consommateurs excessifs atteints d'une cirrhose (Rodriguez-Moreno et coll., 1997 ; Milman et coll., 1986 ; Farinati et coll., 1995). Néanmoins, il s'avère que la surcharge en fer observée lors d'hépatopathies alcooliques est modérée, excédant rarement 2 à 3 fois la valeur normale.

Forme active « fer libre »

Outre l'importance de la teneur en fer, la mobilisation du fer de ses sites de stockage apparaît être le paramètre déterminant dans la biosynthèse des radicaux libres agressifs et la genèse du stress oxydant. Pour exercer une fonction catalytique, le fer doit se trouver sous une forme particulière de chélates de faible poids moléculaire Fe-f(PM), également désignée « fer libre » ou « fer redox actif ». Le Fe-f(PM) représente la forme métaboliquement active du fer.

Il a été établi que la charge aiguë en éthanol ou l'alcoolisation chronique a pour conséquence une élévation significative du Fe-f(PM) dans la fraction cytosolique obtenue à partir d'homogénats hépatiques (Rouach et coll., 1990 ; Nordmann et coll., 1990). Une élévation du Fe-f(PM) a également été décrite dans les hépatocytes de rat en culture primaire mis en présence d'éthanol (Sergent et coll., 1995). Les mécanismes impliqués dans l'augmentation de la fraction Fe-f(PM) pourraient être liés à la mobilisation du fer de la ferritine

favorisée par un environnement réducteur, tel que celui créé par le métabolisme de l'éthanol par la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) (Shaw et coll., 1988). La production accrue de radicaux superoxydes lors de l'oxydation de l'alcool par les voies non-ADH pourrait, elle aussi, contribuer à cette mobilisation, car il a été établi que ces radicaux permettent la libération du fer stocké dans la ferritine (Thomas et coll., 1985). Des études récentes ont mis en évidence que le superoxyde a pour cible des *clusters* 4Fe-4S de déshydratases telles que l'aconitase et que l'oxydation de ces *clusters* a pour conséquence un relargage intracellulaire de fer libre sous forme Fe^{2+} (Liochev et Fridovich, 1997). Quel que soit le mécanisme de la libération du « fer libre », celle-ci joue vraisemblablement un rôle fondamental dans la catalyse des réactions radicalaires.

Systèmes antioxydants

Les organismes aérobies sont protégés par un système de défense contre les dommages oxydants induits par les radicaux libres. Ce système antioxydant inclut des enzymes (catalase, glutathion peroxydase, glutathion transférase, superoxyde dismutase) et les systèmes de séquestration des métaux prooxydants (fer, cuivre). Par ailleurs, des composés hydrophiles et lipophiles (vitamine C et E, GSH), qui agissent en piégeant ou en supprimant la génération de radicaux libres, sont importants dans le contrôle de l'homéostasie redox intracellulaire. Des éléments traces tels que le zinc et le sélénium participent également à la défense antioxydante.

Vitamines C et E

De nombreuses études ont montré que la teneur en vitamine E et en vitamine C diminue lors de l'alcoolisation. À titre d'exemple, une diminution de la vitamine C est observée dans le testicule de rat après administration de l'éthanol (Bakpinar et Tugrul, 1995). Chez des volontaires sains, un prétraitement par la vitamine C (1 g/j pendant 3 jours) diminue la toxicité de l'éthanol observée après une consommation de 84 g d'alcool (Wickramasinghe et Hasan, 1994). L'administration chronique d'éthanol détermine une augmentation du radical ascorbyl (mesure proposée pour l'évaluation du stress oxydant, Buettner, 1993) dans la bile de rats alcoolisés (Reinke et coll., 1997). L'administration chronique d'éthanol détermine une diminution du contenu en vitamine E dans les fractions mitochondriales et microsomales hépatiques, ainsi que dans les cellules de Kupffer (Takeyama et coll., 1996). Une diminution de la vitamine E sérique est observée chez les patients consommateurs excessifs avec ou sans atteintes hépatiques (Bjorneboe et Bjorneboe, 1993) et dans le foie de patients consommateurs excessifs porteurs d'une cirrhose (Bell et coll., 1992).

Glutathion

Concernant le glutathion (GSH), les résultats sont divergents quant à l'effet de l'alcoolisation sur les taux de GSH, de GSSG (glutathion oxydé) et du rapport GSH/GSSG hépatique. Ces résultats variables apparaissent liés aux modalités d'alcoolisation, aux doses d'alcool administrées ainsi qu'à l'âge et au sexe des animaux. En effet, une étude récente (Colantoni et coll., 2000) révèle que les variations du GSSG consécutives à l'alcoolisation chronique dépendent des hormones sexuelles. Alors que le rapport GSH/GSSG n'est pas modifié chez les rats mâles, une diminution de ce rapport liée à une élévation du GSSG est observée chez les femelles. Ces résultats confirment la grande sensibilité des femelles au stress oxydant et aux atteintes tissulaires consécutives à l'alcoolisation chronique.

L'influence de l'âge apparaît également jouer un rôle déterminant dans les altérations des antioxydants. Il y a plus de quarante ans que Harman (1956) a postulé que le vieillissement est la conséquence d'une altération progressive des différents constituants cellulaires sous l'effet des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène. L'étude de Calabrese et coll. (1998) montre une synergie entre le vieillissement et l'alcool quant aux perturbations des systèmes antioxydants. Cette étude montre d'une part une diminution du GSH chez les rats âgés de 25 mois et d'autre part que l'ingestion d'éthanol durant 25 mois amplifie la baisse du GSH, et l'augmentation du GSSG et des stigmates du stress oxydant.

Outre l'importance du GSH total hépatique, un rôle vital est dévolu au contenu en GSH mitochondrial. Une déplétion du GSH mitochondrial déclenche une accumulation de radicaux libres, cette déplétion mitochondriale étant létale alors que celle du cytosol n'affecte pas la viabilité cellulaire (Sagara et coll., 1998). Les mitochondries, n'ayant pas la capacité de synthétiser le GSH, l'importent du cytosol grâce à des transporteurs spécifiques. L'intoxication alcoolique entraîne une diminution spécifique du GSH mitochondrial par une inhibition de son transporteur membranaire (Fernandez-Checa et coll., 1991, 1997 ; Garcia-Ruyz et coll., 1994). La baisse du GSH mitochondrial a des conséquences notables sur la fonction de la mitochondrie et sur la survie de la cellule (apoptose, nécrose).

Conséquences du stress oxydant

Lorsque l'équilibre prooxydants/antioxydants est perturbé au profit du numérateur, il s'établit un stress oxydant. L'éventail des modifications qui peuvent survenir en réponse au stress oxydant est bien documenté et comprend, entre autres, l'augmentation de la lipoperoxydation, de l'oxydation des protéines et des altérations de l'ADN.

Lipoperoxydation

L'existence du stress oxydant, traduite notamment par une exacerbation de la lipoperoxydation, a été décelée depuis de nombreuses années au niveau hépatique dans certaines conditions d'alcoolisation expérimentale ou humaine. Il est à noter que des controverses, liées pour une large part aux problèmes inhérents à la spécificité des techniques utilisées pour la mesure de la lipoperoxydation, ont été rapportées dans la littérature. Cependant, l'utilisation de méthodes non invasives a apporté des arguments en faveur de l'existence d'un stress oxydant lors de certaines modalités d'alcoolisation. Il en est ainsi de l'augmentation de l'éthane et du pentane (produits finaux de la décomposition des lipoperoxydes) dans l'air exhalé des rats alcoolisés. D'autre part, la mise en évidence de radicaux libres carbone-centrés issus de la destruction peroxydative des acides gras polyinsaturés a permis de prouver, de façon incontestable, l'accroissement de la lipoperoxydation hépatique chez le rat soumis à une alcoolisation prolongée associée à un régime hyperlipidique (Reinke et coll., 1987).

Les résultats variables concernant l'intensité de la lipoperoxydation apparaissent liés aux apports nutritionnels et plus particulièrement à la richesse du régime en vitamine E (Kawase et coll., 1989), en fer (Tsukamoto et coll., 1995 ; Rouach et coll., 1988) et en acides gras polyinsaturés (Nanji et coll., 1994a, 1995a). Lors de l'alcoolisation des rats selon le modèle de Lieber, l'accroissement de la lipoperoxydation n'est apparent que si le régime est appauvri en vitamine E (Kawase et coll., 1989). À l'inverse, une supplémentation en vitamine E prévient l'élévation de la lipoperoxydation consécutive à l'alcoolisation (Odeleye et coll., 1991). Il a été largement montré chez les rats surchargés en fer (à l'aide d'un régime enrichi en fer carbonyle) que l'administration aiguë ou chronique d'éthanol potentialise les altérations de la lipoperoxydation et de la défense antioxydante (Tsukamoto et coll., 1995 ; Rouach et coll., 1988). Les travaux de Nanji et coll. (1994a, 1995a) montrent que la nature des acides gras joue un rôle prépondérant dans l'exacerbation de la lipoperoxydation liée à l'intoxication alcoolique. Alors qu'un régime riche en lipides saturés protège contre l'apparition d'un stress oxydant, une alimentation à base d'huile de maïs (riche en acide linoléïque n-6) ou d'huile de poissons (riche en acide gras de la famille n-3) potentialise les altérations peroxydatives liées à l'intoxication alcoolique.

Les produits de la peroxydation sont des aldéhydes tels que le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxy-2-nonénal (HNE). À la différence des radicaux libres, ces aldéhydes sont stables, diffusent à l'intérieur et hors de la cellule et peuvent réagir avec des cibles éloignées de leur site de formation. Ils ne sont pas les produits finaux de la peroxydation, agissent également en tant que « seconds messagers cytotoxiques » et apparaissent impliqués dans la plupart des effets physiopathologiques associés au stress oxydant (Uchida, 2000). La plupart de ces aldéhydes présentent une forte réactivité vis-à-vis de biomolécules telles que les protéines, l'ADN et les phospholipides, générant ainsi des

produits stables contribuant à la pathogénie des atteintes tissulaires. La formation des aldéhydes (MDA, HNE) et la formation subséquente d'adduits aux protéines a largement été décrite lors d'alcoolisation expérimentale ou humaine (Viitala et coll., 2000). Ces adduits représentent des marqueurs putatifs du stress oxydant. Lors de l'alcoolisation, l'acétadehyde (A) généré durant le métabolisme de l'éthanol réagit également avec les protéines pour former des adduits simples (*acetaldehyde adducts*) ou mixtes MAA (*malondialdehyde, acetaldehyde adducts*). Des anticorps dirigés contre les adduits de type AA ou MAA ont été retrouvés dans le sang des rats alcoolisés (Vitala et coll., 2000). Ces réponses auto-immunes jouent vraisemblablement un rôle pathogénique.

Les travaux de Yokohama et coll. (1995) ont montré la présence d'une fibrose hépatique lors de l'alcoolisation de cochons d'Inde préimmunisés par les adduits AA. Des anticorps dirigés contre les adduits de type AA (Niemelä et coll., 2000) et de type MAA sont retrouvés chez les patients consommateurs excessifs présentant des atteintes hépatiques, d'une manière associée à la sévérité de l'atteinte hépatique (Viitala et coll., 2000). Il a été suggéré que les mécanismes immunitaires seraient impliqués dans le défaut d'amélioration de l'état clinique de patients présentant des atteintes hépatiques, et ce malgré le sevrage (Marshall et coll., 1983).

Le HNE est doté d'une réactivité particulière : il induit une myriade d'effets délétères au niveau de la cellule, tels que l'altération du glutathion, des protéines sulfhydryles et des enzymes contenant des fonctions thiols (-SH). Des travaux récents montrent que le HNE est un inducteur spécifique de l'expression de la COX2 (cyclooxygénase 2) (Kumagai et coll., 2000). L'augmentation de l'ARNm de la COX2 est associée à l'augmentation de la lipoperoxydation et de la sévérité des atteintes hépatiques chez les rats alcoolisés selon le modèle de Tsukamoto et French (Nanji et coll., 1997).

Oxydation des protéines

Les protéines sont également des cibles pour les radicaux libres (Remmer et coll., 1989). Dean et coll. (1991) ont montré que les protéines pouvaient être attaquées par les radicaux libres même à des concentrations très élevées en antioxydants (vitamine E, trolox), conditions pour lesquelles le processus de lipoperoxydation est presque supprimé. De même, Davies et Goldberg (1987) ont montré que l'oxydation des protéines apparaissait de façon précoce par rapport à la lipoperoxydation. Un stress oxydant peut être à l'origine de l'oxydation de la chaîne latérale de certains acides aminés constitutifs des protéines. D'une manière générale, l'oxydation des protéines est mise en évidence par l'augmentation des groupements carbonyles (-CHO) et l'oxydation des groupements thiols. Si l'oxydation radicalaire touche des acides aminés localisés au site actif des enzymes, ceci peut entraîner leur inactivation. Les enzymes sensibles à l'attaque radicalaire sont souvent des enzymes clés du métabolisme.

Rouach et coll. (1997) ont montré une diminution du contenu en groupements sulfhydryles aussi bien dans les protéines membranaires que dans les protéines cytosoliques des rats alcoolisés. Pompella et coll. (1991) ont montré qu'une diminution des fonctions thiols pouvait résulter de l'attaque des groupements sulfhydryles des protéines membranaires par des radicaux lipoperoxyles ou par les aldéhydes issus de la lipoperoxydation tels que le 4-HNE. La perte des fonctions thiols dans les membranes peut perturber les fonctions cellulaires et contribuer ainsi au développement de l'atteinte hépatique. L'augmentation des fonctions carbonylées des protéines a été également mise en évidence lors de l'alcoolisation de rats dans divers modèles (Rouach et coll., 1997 ; Colantoni et coll., 2000). Des concentrations élevées en protéines carbonylées ont été retrouvées dans le plasma et les érythrocytes de patients alcooliques (Grattagliano et coll., 1995, 1996 ; Mutlu-Türkoglu et coll., 2000).

Les protéines oxydées ou altérées peuvent subir un repliement anormal et former des agrégats protéiques cytosoliques. Néanmoins, les protéines chaperons facilitent le repliement des protéines et favorisent ainsi le maintien de leurs fonctions tout en évitant la formation d'agrégats entre les domaines hydrophobes. Diverses protéines chaperons sont induites dans des conditions de stress oxydant et peuvent représenter un mécanisme de protection contre l'accumulation de protéines anormales et non fonctionnelles dans les différents compartiments cellulaires. L'augmentation de l'ARNm de HSP_{70} (*heat schock protein*) chez les rats alcoolisés selon le modèle de Tsukamoto et French apparaît corrélée à l'intensité du stress oxydant. Cette augmentation adaptative des protéines chaperons peut favoriser le repliement des protéines altérées ou leur dégradation (Nanji et coll., 1995b).

Néanmoins, ces protéines oxydées ou altérées peuvent s'accumuler en réponse à une diminution de leur dégradation par les protéases alcalines. Parmi les protéases alcalines, le protéasome 26S semble constituer la principale machinerie protéolytique intracellulaire non lysosomale. La dégradation des protéines par le système ubiquitine/protéasome est fortement régulée. Elle dépend des substrats, de la cascade des enzymes de l'ubiquitinylation et des activités du protéasome.

Au-delà de son rôle reconnu dans l'élimination des protéines anormales, oxydées ou surnuméraires, le protéasome intervient dans la protéolyse régulée de nombreuses protéines contrôlant des processus biologiques importants (cycle cellulaire, voies de réparation de l'ADN, régulation des réponses immunitaires et inflammatoires, apoptose et modulation de l'expression des récepteurs de surface). Étant donné les fonctions clés du protéasome, il n'est pas surprenant que des dysfonctionnements de la machine protéolytique soient impliqués dans des pathologies variées, incluant le cancer et certaines infections. Des travaux récents (Fataccioli et coll., 1999) ont montré une inhibition de deux activités du protéasome (*chymotrypsin-like* et peptidylglutamyl-peptide hydrolase) lors de l'alcoolisation chronique des rats selon le modèle de

Tsukamoto et French. La diminution des activités du protéasome peut représenter un des mécanismes conduisant à l'accumulation de protéines fortement modifiées, lesquelles peuvent déterminer des altérations des fonctions vitales cellulaires.

Altérations de l'ADN

La consommation chronique d'éthanol génère différentes classes de molécules (radicaux libres, produits de la lipoperoxydation et acétaldéhyde) également susceptibles de léser l'ADN. L'augmentation du flux de radicaux libres peut générer une variété de lésions de l'ADN incluant fragmentation de l'ADN, modifications oxydatives des bases (8-hydroxydésoxyguanosine) et diverses mutations. De plus, les produits de la lipoperoxydation réagissent avec l'ADN pour former divers types d'adduits tels que des éthénobases. L'acétaldéhyde réagit également avec l'ADN pour former des adduits spécifiques dont le composé prévalent est la N^2-éthyl-désoxyguanosine (N^2-Et-dG).

Divers travaux ont montré que l'alcoolisation expérimentale et humaine détermine des modifications notables de l'ADN mitochondrial et nucléaire (Brooks, 1997). En effet, les études d'Ishii et coll. (1996) ont montré que l'éthanol augmente la production d'H_2O_2, du stress oxydant et de la fragmentation de l'ADN dans les hépatocytes. De plus, l'administration aiguë ou chronique d'éthanol à des rats détermine une augmentation de la fragmentation de l'ADN (Navasumrit et coll., 2000). Cet effet est prévenu par le prétraitement, par la vitamine C (400 mg/kg par voie intrapéritonéale pendant 5 jours) ou la vitamine E (100 mg/kg par voie intrapéritonéale pendant 5 jours), des animaux recevant une charge aiguë en éthanol (5 g/kg). Ces résultats suggèrent que les dommages de l'ADN sont liés à la formation d'oxydants réactifs.

De plus, des études ont révélé que l'intoxication alcoolique aiguë ou chronique détermine des atteintes oxydatives de l'ADN mitochondrial ainsi qu'une déplétion en ADN mitochondrial (Wieland et Lauterburg, 1995). L'ADN mitochondrial est plus sensible à l'attaque radicalaire que l'ADN nucléaire. Diverses délétions de l'ADN mitochondrial hépatique ont été rapportées chez des sujets alcooliques, et des associations entre ces délétions et la stéatose microvésiculaire ont été observées (Fromenty et coll., 1995 ; Mansouri et coll., 1997). Il existe des arguments suggérant qu'un stress oxydant intense au niveau mitochondrial pourrait être responsable de la survenue d'une stéatose microvésiculaire.

Les études épidémiologiques et expérimentales montrent que l'acétaldéhyde est une substance mutagène. Un des mécanismes d'action peut impliquer sa réaction avec l'ADN. Grâce à l'utilisation de techniques analytiques sensibles, Fang et Vaca (1995) ont montré la présence de N^2-Et-dG dans l'ADN de foie de souris recevant pendant 6 semaines de l'éthanol à 10 % dans l'eau de boisson. Cette dernière observation suggère qu'une consommation même

modérée d'alcool peut induire des lésions de l'ADN et incite à rechercher des altérations de l'ADN chez les consommateurs modérés de boissons alcooliques.

Stress oxydant et hépatopathies

Le rôle d'un stress oxydant dans l'hépatotoxicité de l'éthanol a donné lieu à de nombreuses controverses. Néanmoins, on a assisté au cours de la dernière décennie à un regain d'intérêt pour le rôle du stress oxydant dans les alcoolopathies.

Études expérimentales chez le rat

Un modèle d'alcoolisation, permettant l'administration d'éthanol associée à un régime hyperlipidique à l'aide d'une sonde intragastrique, conduit chez le rat à des lésions histologiques voisines de celles observées lors des formes sévères d'hépatopathies chez l'homme (stéatose, inflammation, fibrose et nécrose) (Tsukamoto et coll., 1986). Ces lésions s'accompagnent d'une induction du CYP2E1 et des stigmates d'un stress oxydant. Ces stigmates consistent en une baisse du GSH et en un accroissement considérable de la lipoperoxydation, ainsi qu'en des altérations oxydatives des protéines (Rouach et coll., 1997). L'accumulation des protéines oxydées peut résulter d'une majoration de leur oxydation par les radicaux libres ou de la diminution de leur dégradation par le protéasome.

Les altérations histologiques observées apparaissent liées au stress oxydant. Il existe en effet une corrélation significative entre le score pathologique (traduisant la sévérité des altérations anatomopathologiques) et les paramètres du stress oxydant (Rouach et coll., 1997 ; Fataccioli et coll., 1999 ; French et coll., 1993 ; Kamimura et coll., 1992 ; Nanji et coll., 1994a). De plus, l'alimentation enrichie d'une part en acides gras polyinsaturés et d'autre part en fer stimule la lipoperoxydation et aggrave les atteintes hépatiques (Tsukamoto et coll., 1995 ; Nanji et coll., 1994b). À l'inverse, l'action d'antioxydants réduit les effets cytotoxiques de l'éthanol. Il en est ainsi de la S-adénosylméthionine, un précurseur du glutathion et principal donneur de méthyle dans les réactions de transméthylation (Lieber, 1997). L'effet protecteur de la S-adénosylméthionine apparaît plutôt lié à ses effets sur la membrane mitochondriale qui favoriseraient ainsi le transport du GSH et le maintien d'un taux normal du GSH mitochondrial. En effet, l'administration de S-adenosylméthionine restaure le contenu en GSH mitochondrial et protège contre les atteintes hépatotoxiques consécutives à l'administration d'éthanol (Garcia-Ruiz et coll., 1995). Des supplémentations en zinc et en sélénium peuvent également exercer des effets bénéfiques sur la lipoperoxydation et les atteintes hépatiques. Il a été montré que la supplémentation en zinc

diminue le stress oxydant et l'accumulation du collagène (Cabré et coll., 1995), et rétablit l'activité de l'ADH gastrique et le métabolisme de l'éthanol dit de « premier passage » chez les rats alcoolisés (Caballeria et coll., 1997). Par ces divers mécanismes d'action, la supplémentation en zinc pourrait jouer un rôle important dans la prévention des atteintes hépatiques liées à l'alcoolisation.

Par ailleurs, les phosphatidylcholines polyinsaturées (PPC) extraites de soja, riches en dilinoléyl-phosphatidylcholines, exercent également des effets hépatoprotecteurs chez le babouin : l'administration de PPC prévient l'induction du CYP2E1, de la lipoperoxydation, de la fibrose et de la cirrhose secondaires à son alcoolisation chronique du babouin (Lieber et coll., 1994 ; Aleynik et coll., 1999).

Ces divers résultats, ainsi que la démonstration par immunohistochimie que les aldéhydes dérivant de la lipoperoxydation sont colocalisés dans les zones d'infiltration des lipides, de la nécrose et de la fibrose (Tsukamoto et coll., 1995 ; Niemelä et coll., 1994) confortent l'hypothèse d'une relation causale entre le stress oxydant et le développement des alcoolopathies.

Les mécanismes responsables de l'action fibrogénique de la lipoperoxydation semblent impliquer la stimulation de la synthèse du collagène par les cellules de Ito et la libération des cytokines fibrogéniques par les cellules de Kupffer (Kamimura et Tsukamoto, 1995). Une réduction de la sévérité des lésions d'inflammation et de fibrose est obtenue en administrant, au cours de l'alcoolisation, du chlorure de gadolinium, agent destructeur des cellules de Kupffer (Knecht et coll., 1995). Cette dernière observation est en accord avec le rôle fondamental de ces cellules dans l'initiation et l'extension de la fibrose hépatique (Friedman, 1993).

Études cliniques et implications thérapeutiques

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. Parmi les travaux récents, on peut citer en particulier la mise en évidence par Aleynik et coll. (1998) d'une augmentation des deux marqueurs majeurs de la lipoperoxydation *in vivo*, les F2-isoprostanes et le 4-hydroxynonénal, chez les sujets atteints d'hépatopathies alcooliques. Alors que cette étude révèle que la lipoperoxydation est reliée aux atteintes hépatiques, d'autres études (Letteron et coll., 1993 ; Clot et coll., 1994) sont plutôt en faveur d'une relation entre lipoperoxydation et importance de la consommation d'alcool pendant la période d'alcoolisation. Un fait important soulevé dans l'étude d'Aleynik et coll. (1998) concerne l'exacerbation des altérations peroxydatives lors d'un sevrage de 48 heures, résultat pouvant être lié à l'absence de l'effet piégeur par l'éthanol du radical

hydroxyle. Par ailleurs, il a été montré des associations entre la formation des radicaux α-hydroxyéthyles, la stimulation de la lipoperoxydation, la formation d'adduits entre les radicaux α-hydroxyéthyles et les protéines et les atteintes hépatiques. Ces adduits ont des propriétés immunologiques conduisant à la formation d'anticorps spécifiques, qui ont été détectés dans le sang de patients alcooliques avec cirrhose, suggérant l'implication des réactions autoimmunes dans le développement des hépatopathies alcooliques (Clot et coll., 1996 ; Albano et coll., 1999). L'ensemble de ces résultats conduit à envisager l'intérêt de l'administration d'antioxydants afin de piéger les radicaux libres, de réduire l'intensité du stress oxydant et de freiner l'évolution des alcoolopathies lors d'alcoolisations massives ou intermittentes.

Des essais de supplémentation en substances antioxydantes (vitamines E et C) ont été tentés chez des patients atteints de maladies hépatiques. La supplémentation en vitamine C (2,5 g/j/10 j) au cours du sevrage réduit l'augmentation des isoprostanes urinaires chez les sujets atteints de maladies hépatiques alcooliques (Meagher et coll., 1999). De plus, cette étude révèle que l'élévation des isoprostanes urinaires est reliée aux maladies hépatiques chroniques d'origine alcoolique et très marquée chez les sujets atteints d'une hépatite alcoolique aiguë. L'administration isolée de vitamine E (500 mg/j, pendant un an) ne modifie ni les paramètres hépatiques, ni la durée d'hospitalisation, ni la mortalité chez les patients cirrhotiques (de la Maza et coll., 1995). Aucune étude ne fait état de l'administration conjointe de vitamines E et C, qui agissent en complémentarité.

Il existe peu d'études ayant évalué l'intérêt d'une supplémentation comportant les différents antioxydants qui agissent de façon synergique : zinc, sélénium, vitamine C, vitamine E, S-adénosylméthionine. En pratique clinique, le déficit en micronutriments est retrouvé dans le sang ou des fragments de biopsies hépatiques chez les sujets alcooliques. En effet, les résultats de plusieurs études montrent des déficits fréquents en sélénium, en zinc et en magnésium chez le consommateur excessif chronique avec ou sans cirrhose (Rouach, 1999). Ces altérations peuvent par elles-mêmes jouer un rôle dans la genèse du stress oxydant et dans les perturbations du métabolisme du collagène. Il semble logique de corriger ces déficits par des apports spécifiques. L'étude de Wenzel et coll. (1993), réalisée chez des patients atteints d'une maladie alcoolique hépatique sévère (*Child-Pugh* B et C), montre que la supplémentation en plusieurs antioxydants, vitamine E (600 mg), sélénium (200 mg) et zinc (12 mg), améliore les paramètres du stress oxydant, diminue la durée d'hospitalisation et la mortalité (6,5 % *vs* 40 % dans les groupes traité et contrôle, respectivement). Cette étude démontre l'efficacité clinique d'une supplémentation en antioxydants. Cependant, seules des études épidémiologiques portant sur une vaste population pourront préciser si des supplémentations en antioxydants (phosphatidylcholines, S-adénosyl-méthionine, vitamine C, zinc...) sont bénéfiques chez le consommateur à risque.

En conclusion, l'administration d'éthanol entraîne au niveau hépatique une élévation de la captation de fer sérique et de la mobilisation du fer de ses sites de stockage. L'action conjuguée de ces deux effets détermine une augmentation de la fraction de fer liée à des composés de faible poids moléculaire Fe-f(PM) et a des conséquences variables quant à la concentration de fer non héminique. L'augmentation de Fe-f(PM) joue vraisemblablement un rôle essentiel dans la genèse du stress oxydant hépatique secondaire à l'alcoolisation.

Les résultats des études cliniques et expérimentales montrent que le stress oxydant hépatique lié à l'alcoolisation s'accompagne d'une augmentation de la lipoperoxydation et de l'oxydation des protéines, et d'altérations oxydantes de l'ADN. Ces altérations oxydatives agissent en synergie et déterminent une cytotoxicité. La distinction entre les effets de l'éthanol sur les lipides, les protéines et l'ADN est néanmoins artificielle. À titre d'exemple, l'augmentation de la lipoperoxydation peut résulter de l'induction du CYP2E1 et les produits de la lipoperoxydation sont à l'origine de la formation d'adduits aux protéines et à l'ADN. Le 4-hydroxynonénal (HNE), aldéhyde issu de la lipoperoxydation, représente un « second messager cytotoxique » impliqué dans la plupart des effets physiopathologiques du stress oxydant lié à l'alcool. De même que l'acétaldéhyde provenant du métabolisme de l'éthanol, il est ainsi à l'origine de la formation d'adduits aux protéines et à l'ADN impliqués dans la cytotoxicité et les perturbations du système immunitaire.

La plupart des études montrent une association entre stigmates biologiques du stress oxydant et intensité des atteintes hépatiques secondaires à l'alcoolisation ; il est donc probable que le stress oxydant représente un facteur pathogénique essentiel dans les alcoolopathies. Ceci suggère que des supplémentations en antioxydants pourraient présenter un intérêt dans la réduction du stress oxydant et la limitation de l'évolution des hépatopathies alcooliques.

BIBLIOGRAPHIE

AFFORD SC, FISHER NC, NEIL DA, FEAR J, BRUN P et coll. Distinct patterns of chemokine expression are associated with leukocyte recruitment in alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis. *J Pathol* 1998, **186** : 82-89

ALBANO E, PERSSON JO, TERELUS Y, GORIA-GATTI L, INGELMAN-SUNDBERG M, DIANZANI MU. Role of ethanol inducible cytochrome P450 (P450IIE1) in catalysing the free radical activation of aliphatic alcohols. *Biochem Pharmacol* 1991, **41** : 1895-1902

ALBANO E, FRENCH SW, INGELMAN-SUNDBERG M. Hydroxyethyl radicals in ethanol hepatotoxicity. *Front Biosci* 1999, **15** : D533-D540

ALEYNIK SI, LEO MA, ALEYNIK MK, LIEBER CS. Increased circulating products of lipid peroxidation in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 192-196

ALEYNIK MK, LEO MA, ALEYNIK SI, LIEBER CS. Polyenylphosphatidylcholine opposes the increase of cytochrome P-450 2E1 by ethanol and corrects its iron-induced decrease. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 96-100

BAKPINAR S, TUGRUL Y. Influence of selenium supplementation in non-toxic doses on testis lipid peroxide and antioxidant levels in chronic alcohol fed rats. *Alcohol Alcohol* 1995, **30** : 645-650

BATEY RG, JOHNSTON R. Effects of alcohol, carbon tetrachloride, and choline deficiency on iron metabolism in the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 931-934

BAUTISTA AP, SPITZER JJ. Role of Kupffer cells in the ethanol-induced oxidative stress in the liver. *Front Biosci* 1999, **4** : D589-D595

BAUTISTA AP. Impact of alcohol on the ability of Kupffer cells to produce chemokines and its rôle in alcoholic liver disease. *J Gastrol Hepatol* 2000, **15** : 349-356

BEGIN Y, BERGAMASCHI G, HUEBERS HA, FINCH CA. The behavior of asialotransferrin-iron in the rat. *Am J Hematol* 1988, **29** : 204-210

BELL H, BJORNEBOE A, EIDSVOLL B, NORUM KR, RAKNERUD N et coll. Reduced concentration of hepatic alpha-tocopherol in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1992, **27** : 39-46

BJORNEBOE A, BJORNEBOE GE. Antioxidant status and alcohol-related disease. *Alcohol Alcohol* 1993, **28** : 111-116

BROOKS PJ. DNA damage, DNA repair, and alcohol toxicity - a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **6** : 1073-1082

BUETTNER GR. The pecking order of free radicals and antioxidants : lipid peroxidation, α-tocopherol and ascorbate. *Arch Biochem Biophys* 1993, **300** : 535-543

CABALLERIA J, GIMENEZ A, ANDREU H, DEULOFEU R, PARES A et coll. Zinc administration improves gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism of ethanol in alcohol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1619-1622

CABRÉ M, FOLCH J, GIMEREZ A, MATAS C, PARES A et coll. Influence of zinc intake on hepatic lipid peroxidation and metallothioneins in alcoholic rats : Relationship to collagen synthesis. *Int J Vit Nutr Res* 1995, **65** : 45-50

CALABRESE V, RANDAZZO G, RAGUSA N, RIZZA V. Long-term ethanol administration enhances age-dependent modulation of redox state in central and peripheral organs of rat : protection by metadoxine. *Drugs Exptl Clin Res* 1998, **XXIV** : 85-91

CHAPMAN RW, MORGAN MY, BELL R, SHERLOCK S. Hepatic iron uptake in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1983, **84** : 143-147

CLOT P, TABONE M, ARICO S, ALBANO E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut* 1994, **35** : 1637-1643

CLOT P, ALBANO E, ELIASSON E, TABONE M, ARICO S et coll. Cytochrome P4502E1 hydroxyethyl radical adducts as the major antigen in autoantibody formation among alcoholics. *Gastroenterology* 1996, **111** : 206-216

COLANTONI A, LA PAGLIA N, DE MARIA N, EMANUELE MA, EMANUELE NV et coll. Influence of sex hormonal status on alcohol-induced oxidative injury in male and female rat liver. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1467-1473

CONDE-MARTEL A, GONZALEZ-REIMERS E, SANTOLARIA-FERNANDEZ F, CASTRO-ALEMAN V, GALINDO-MARTIN L et coll. Combined effects of ethanol and protein deficiency on hepatic iron, zinc, manganese, and copper contents. *Alcohol* 1992, **9** : 341-348

DAVIES KJA, GOLDBERG AL. Proteins damaged by oxygen radicals are rapidly degraded in extracts of red blood cells. *J Biol Chem* 1987, **262** : 8227-8234

DEAN RT, HUNT JV, GRANT AJ, YAMAMOTO Y, NIKI E. Free radical damage to proteins : the influence of the relative localization of radical generation, antioxidants, and target proteins. *Free Rad Biol Med* 1991, **11** : 161-168

DIETER P, SCHULZE-SPECKING A, DECKER K. Differential inhibition of prostaglandin and superoxide production by dexamethazome in primary cultures of rat Kupffer cells. *Eur J Biochem* 1986, **159** : 451-457

FANG JL, VACA C. Development of a ^{32}P postlabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 2'-deoxyguanosine-3'-monophosphate. *Carcinogenesis* 1995, **16** : 2177-2185

FARINATI F, CARDIN R, DE MARIA N, LECIS PE, DELLA LIBERA G et coll. Zinc, iron, and peroxidation in liver tissue. *Biol Trace Element Res* 1995, **47** : 193-199

FATACCIOLI V, ANDRAUD E, GENTIL M, FRENCH S, ROUACH H. Effects of chronic ethanol administration on rat liver proteasome activities : relationship with oxidative stress. *Hepatology* 1999, **29** : 14-20

FERNANDEZ-CHECA JC, GARCIA-RUYZ C, OOKHTENS M, KAPLOWITZ N. Impaired uptake of GSH by hepatic mitochondria from chronic alcohol-fed rats. Tracer kinetic studies in vitro and in vivo and susceptibility to oxidant stress. *J Clin Invest* 1991, **87** : 397-405

FERNANDEZ-CHECA JC, KAPLOWITZ N, GARCIA-RUYZ C, COLELL A, MIRANDA M et coll. SH transport in mitochondria : Defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol* 1997, **273** : G7-G17

FRENCH SW, WONG K, JUI L, ALBANO E, HAGBJORK AL, INGELMAN-SUNDBERG M. Effect of ethanol on cytochrome P-450 (CYP2E1), lipid peroxidation and serum protein adduct formation in relation to liver pathology pathogenesis. *Exp Mol Pathol* 1993, **58** : 61-75

FRIEDMAN SL. The cellular basis of hepatic fibrosis. *New Engl J Med* 1993, **328** : 1828-1835

FROMENTY B, GRIMBERT S, MANSOURI A, BEAUGRAND M, ERLINGER S et coll. Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics : association microvesicular steatosis. *Gastroenterology* 1995, **108** : 193-200

GARCIA-RUYZ C, MORALES A, BALLESTA A, RODES J, KAPLOWITZ N, FERNANDEZ-CHECA JC. Effect of chronic alcohol feeding on gluthation and functional integrity of mitochondria in periportal and perivenous rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1994, **94** : 193-201

GARCIA-RUYZ C, MORALES A, COLLEL A, BALLESTA A, RODES J et coll. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology* 1995, **21** : 134-141

GONZALEZ-REIMERS E, SANTOLARIA-FERNANDEZ F, PEREZ-LABAJOS J, RODRIGUEZ-MORENO F et coll. Relative and combined effects of propylthiouracil, ethanol and protein deficiency on liver histology and hepatic iron, zinc, manganese and copper contents. *Alcohol Alcoholism* 1996, **31** : 535-545

GRATTAGLIANO I, VENDEMIALE G, DIDONNA D, ERRICO F, BOLOGNINO A et coll. Oxidative modification of proteins in chronic alcoholics. *J Biol Res* 1995, **71** : 189-195

GRATTAGLIANO I, VENDEMIALE G, SABBA C, BUONAMICO P, ALTOMARE E. Oxidation of circulating proteins in alcoholics : role of acetaldehyde and xanthine oxidase. *J Hepatol* 1996, **25** : 28-36

HALLIWELL B, GUTTERIDGE J. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine : some problems and concept. *Arch Biochem Biophys* 1986, **246** : 501-504

HARMAN D. Aging : a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956, **11** : 298-300

HENNET B, RICHTER C, PETERHANS E. Tumour necrosis factor-alpha induces superoxide anion generation in mitochondria of L929 cells. *Biochem J* 1993, **289** : 587-592

HOUZÉ P, ROUACH H, GENTIL M, ORFANELLI MT, NORDMANN R. Effect of allopurinol on the hepatic and cerebellar iron, selenium, zinc and copper status following acute ethanol administration to rats. *Free Rad Res Comms* 1991, **12-13** : 663-668

ISHII H, THURMAN R, INGELMAN-SUNDBERG M, CEDERBAUM A, FERNANDEZ-CHECA J et coll. Oxidative stress in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 162A-167A

KAMIMURA S, GAAL K, BRITTON RS, BACON BR, TRIADAFILOPOULOS G, TSUKAMOTO H. Increased 4-hydroxynonenal levels in experimental alcoholic liver disease : association of lipid peroxidation with liver fibrogenesis. *Hepatology* 1992, **16** : 448-453

KAMIMURA S, TSUKAMOTO H. Cytokine gene expression by Kupffer cells in experimental alcoholic liver disease. *Hepatology* 1995, **21** : 1304-1309

KAWASE T, KATO S, LIEBER CS. Lipid peroxidation and antioxidant defense systems in rat liver after chronic ethanol feeding. *Hepatology* 1989, **10** : 815-821

KLASSEN LW, THIELE GM. Immune reactivity to proteins biotransformed by alcohol metabolites. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : S204-207

KNECHT KT, ADACHI Y, BRADFORD BU, LIMURO Y, KADIISKA M et coll. Free radical adducts in the bile of rats treated chronically with intragastric alcohol : inhibition by destruction of Kupffer cells. *Molec Pharmacol* 1995, **47** : 1028-1034

KONO H, RUSYN I, YIN M, GABELE E, YAMASHINA S, DIKALOVA A et coll. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J Clin Invest* 2000, **106** : 867-872

KUKIELKA E, DICKER E, CEDERBAUM AI. Increased production of reactive oxygen species by rat liver mitochondria after chronic ethanol treatment. *Arch Biochem Biophys* 1994, **309** : 377-386

KUMAGAI T, KAWAMOTO Y, NAKAMURA Y, HATAYAMA I, SATOH K et coll. 4-hydroxy-2-noneneal, the end product of lipid peroxidation, is a specific inducer of cyclooxygenase-2 gene expression. *Biochem Biophys Res Com* 2000, **273** : 437-441

LANDS WEM. Cellular signals in alcohol-induced liver injury : a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19 :** 928-938

LETTERON P, DUCHATELLE V, BERSON A, FROMENTY B, FISH C et coll. Increased ethane exhalation, an in vivo index of lipid peroxidation, in alcohol-abusers. *Gut* 1993, **34** : 409-414

LIEBER CS, DE CARLI LM. Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system. In vitro characteristics and adaptative properties in vivo. *J Biol Chem* 1970, **245** : 2504-2512

LIEBER CS, ROBINS SJ, DE CARLI LM, MAK KM, FASSILO JM et coll. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in baboon. *Gastroenterology* 1994, **106** : 152-159

LIEBER CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Adv Pharmacol* 1997, **38** : 601-628

LIOCHEV SI, FRIDOVICH I. How does superoxide dismutase protect against tumor necrosis factor : a hypothesis informed by effect of superoxide on « free » iron. *Free Rad Biol Med* 1997, **23** : 668-671

MANSOURI A, FROMENTY B, BERSON A, ROBIN MA, GRIMBERT S et coll. Multiple hepatic DNA deletions suggest premature oxidative aging in alcoholics. *J Hepatol* 1997, **27** : 96-102

MARSHALL JB, BURNETT DA, ZETTERMAN RK, SORRELL MF. Clinical and biochemical courses of alcoholic liver disease following sudden discontinuation of alcoholic consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1983, **7** : 312-315

DE LA MAZA MP, PETERMANN M, BUNOUT D, HIRSCH S. Effects of long-term vitamin E supplementation in alcoholic cirrhotics. *J Am Coll Nutr* 1995, **14** : 192-196

MEAGHER EA, BARRY OP, BURKE A, LUCEY MR, LAWSON JA et coll. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest* 1999, **104** : 805-813

MILMAN N, LAURSEN J, PODENPHANT J, ASNAES S. Trace elements in normal and cirrhotic human liver tissue I. Iron, copper, zinc, selenium, manganese, titanium and lead measured by X-ray fluorescence spectrometry. *Liver* 1986, **6** : 111- 117

MUTLU-TÜRKOGLU U, DOGRU-ABBASOGLU S, AYKAC-TOKER G, MIRSAL H, BEYAZYÜREK M, UYSAL M. Increased lipid and protein oxidation and DNA damage in patients with chronic alcoholism. *J Lab Clin Med* 2000, **136** : 287-291

NANJI AA, KHWAJA S, TAHAN SR, SADRZADEH HSM. Plasma levels of a novel noncylooxygenase-derived prostanoid (8-isoprostane) correlate with severity of liver injury in experimental alcoholic liver disease. *J Pharmacol Exp Ther* 1994a, **269** : 1280-1285

NANJI AA, ZHAO S, SADRZADEH SMH, DANNENBERG AJ, TAHAN SR, WAXMAN DJ. Markedly enhanced cytochrome P450 2E1 induction and lipid peroxidation is associated with severe liver injury in fish oil-ethanol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1994b, **18** : 1280-1285

NANJI AA, GRINIUVIENE B, SADRZADEH SMH, LEVITSKY S, MCCULLY JD. Effect of type of dietary fat and ethanol on antioxidant enzyme mRNA induction in rat liver. *J Lipid Res* 1995a, **36** : 736-744

NANJI AA, GRINUVIENE B, YACOUB LK, SADRZADEH SMH, LEVITSKY S, MCCULLY JD. Heat-shock gene expression in alcoholic liver disease in the rat is related to the severity of liver injury and lipid peroxidation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995b, **210** : 12-19

NANJI AA, MIAO L, THOMAS P, RAHEMTULA A, KHWAJA S et coll. Enhanced cyclooxygenase-2 gene expression in alcoholic liver disease in the rat. *Gastroenterology* 1997, **112** : 943-951

NAVASUMRIT P, WARD TH, DODD NJF, O'CONNOR PJ. Ethanol-induced free radicals and hepatic DNA strand breaks are prevented *in vivo* by antioxidants : effects of acute and chronic ethanol exposure. *Carcinogenesis* 2000, **21** : 93-99

NIEMELÄ O, PARKKILA S, YLÄ-HERTTUALA S, HALSTED C, WITZTUM JL et coll. Covalent protein adducts in the liver as a result of ethanol metabolism and lipid peroxidation. *Lab Invest* 1994, **70** : 537-546

NIEMELÄ O, PARKKILA S, JUVONEN RO, VIITALA K, GELBOIN HV, PASANEN M. Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2000, **33** : 893-901

NORDMANN R, ROUACH H, HOUZE P. Alcool, fer et stress oxydatif. *Bull Acad Natl Med* 1990, **174** : 95-104

NORDMANN R, RIBIERE C, ROUACH H. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Rad Biol Med* 1992, **12** : 219 -240

ODELEYE OE, ESKELSON CD, WATSON RR, MUTTI SI, EARNEST D, CHVAPIL M. Effect of ethanol consumption and vitamin E supplementation on *in vivo* lipid peroxidation in rats. *Nutrition Res* 1991, **11** : 1177-1186

PERTOFT H, SMEDSROD B. Separation and charactarization of liver cells. *In :* Cell separation : methods and applications. PRETLOWII TG, PRETLOW TP, eds. Academic Press, New York, USA, 1987, **4** : 1-24

POMPELLA A, ROMANI A, BENEDETTI A, COMPORTI M. Loss of membrane protein thiols and lipid peroxidation in allyl alcohol hepatotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1991, **41** : 1255-1259

POTTER BJ. Alcohol and hepatic iron homeostasis. *In :* Drug Alcohol Abuse. WATSON RR, ed.Reviews Liver Pathology and Alcohol. The Humana Press Inc ; 1991, **2** : 1-60.

PUNTARULO S, CEDERBAUM AI. Production of reactive oxygen species by microsomes enriched in specific human cytochrome P450 enzymes. *Free Radic Biol Med* 1998, **24** : 1324-1330

REGOECZI E, CHINDEMI PA, DEBANNE MT. Transferrin glycans : a possible link between alcoholism and hepatic siderosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1984, **8** : 287-292

REINKE LA, LAI EK, DU BOSE CM, MAC CAY PB. reactive free radical generation in vivo in heart and liver of ethanol-fed rats : correlation with radical formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, **84** : 9223-9227

REINKE LA, MOORE DR, MCCAY PB. Free radical formation in livers of rat treated acutely and chronically with alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 642-646

REMMER H, KESSLER W, EINSELE H, HINTZE TH, DIAZ DE TORANZO G et coll. Ethanol promotes oxygen-radical attack on proteins but not on lipids. *Drug Metab Rev* 1989, **20** : 219-232

RODRIGUEZ-MORENO F, GONZALEZ-REIMERS E, SANTOLARIA-FERNANDEZ F, GALINDO-MARTIN L et coll. Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol* 1997, **14** : 39-44

ROUACH H, PARK MK, ORFANELLI MT, JANVIER B, BRISSOT P, BOURREL M et coll. Effects of ethanol on hepatic and cerebellar lipid peroxidation and endogenous antioxidants in naive and chronic iron overloaded rats. *In :* Alcohol Toxicity and Free Radical Mechanisms. NORDMANN R, RIBIÈRE C, ROUACH H, eds. (Advances in the Biosciences, vol. 71). Oxford : Pergamon Press, 1988 : 49-54

ROUACH H, HOUZÉ P, ORFANELLI MT, GENTIL M, BOURDON R, NORDMANN R. Effects of acute ethanol administration on the subcellular distribution of iron in rat liver and cerebellum. *Biochem Pharmacol* 1990, **39** : 1095-1100

ROUACH H, HOUZÉ P, GENTIL M, ORFANELLI MT, NORDMANN R. Effects of acute ethanol administration on the uptake of ^{59}Fe-labeled transferrin by rat liver and cerebellum. *Biochem Pharmacol* 1994, **47** : 1835-1841

ROUACH H, FATACCIOLI V, GENTIL M, FRENCH SW, MORIMOTO M, NORDMANN R. Effect of chronic ethanol feeding on lipid peroxidation and protein oxidation in relation to liver pathology. *Hepatology* 1997, **25** : 351-355

ROUACH H. Éléments traces, stress oxydant et hépatopathies alcooliques. *Nutr Clin Metabol* 1999, **13** : 218-224

SAGARA Y, DARGUSCH R, CHAMBERS D, DAVIS J, SCHUBERT D, MAHER P. Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress. *Free Rad Biol Med* 1998, **24** : 1375-1389

SERGENT O, MOREL I, COGREL P, CHEVANNE M, PASDELOUP N, BRISSOT P et coll. Increase in cellular pool of low-molecular-weight iron during ethanol metabolism in rat hepatocyte cultures. *Biol Trace Element Res* 1995, **47** : 185-192

SHAHBAZIAN LM, WOOD S, WATSON RR. Ethanol consumption and early murine retrovirus infection influence liver, heart, and muscle levels of iron, zinc, and copper in C57BL/6 mice. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 964-968

SHAW S, JAYATILLEKE E, LIEBER CS. Lipid peroxidation as a mechanism of alcoholic liver injury : role of iron mobilization and microsomal induction. *Alcohol* 1988, **5** : 135-140

SINACEUR J, RIBIERE C, SABOURAULT D,NORMANN R. Superoxide formation in liver mitochondria during ethanol intoxication : possible role in alcohol hepatotoxicity. *In :* Free radicals in liver injury. POLI G, CHEESEMAN KH, DIANZANI MU, SLATER TF, eds. IRL Press, Oxford, 1985 : 175-177

TAKEYAMA Y, KAMIMURA S, KUROIWA A, SOHDA T, IRIE M et coll. Role of Kupffer cell-derived reactive oxygen intermediates in alcoholic liver disease in rats *in vivo*. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 335A-339A

THOMAS CE, MOREHOUSE LA, AUST SD. Ferritin and superoxide dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1985, **260** : 3275-3280

TSUKAMOTO H, TOWNER SJ, CIOFALO LM, FRENCH SW. Ethanol-induced liver fibrosis in rats fed high fat diet. *Hepatology* 1986, **6** : 814-822

TSUKAMOTO H, HORNE W, KAMIMURA S, NIEMELÄ O, PARKKILA S et coll. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J Clin Invest* 1995, **96** : 620-630

TSUKAMOTO H, LIN M, OHATA M, GIULIVI C, FRENCH SW, BRITTENHAM G. Iron primes hepatic macrophages for NF-KB activation in alcoholic liver injury. *Am J Physiol* 1999, **277** : G1240-G1250

UCHIDA K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Rad Biol Med* 2000, **28** : 1685-1696

VIITALA K, MAKKONEN K, ISRAEL Y, LEHTIMAKI T, JAAKKOLA O et coll. Autoimmune responses against oxidant stress and acetaldehyde-derived epitopes in human alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1103-1109

WENZEL G, KUKLINSKI B, RUHLMANN C, EHRARDT D. Alcohol-induced toxic hepatitis. A « free radical » associated disease lowering fatality by adjuvant antioxidant therapy. *Z Gesamte Inn Med* 1993, **48** : 490-496

WICKRAMASINGHE SN, HASAN R. *In vivo* effects of vitamin C on the cytotoxicity of post-ethanol serum. *Biochem Pharmacol* 1994, **48** : 621-624

WIELAND P, LAUTERBURG BH. Oxidation of mitochondrial proteins and DNA following administration of ethanol. *Biochem Biophys Res Comm* 1995, **213** : 815-819

YOKOHAMA H, NAGATA S, MORIYA S, KATO S, ITO K et coll. Hepatic fibrosis produced in guinea pigs by chronic ethanol administration and immunization with acetaldehyde adducts. *Hepatology* 1995, **21** : 1438-1442

5

Rôle des cytokines dans les maladies alcooliques du foie

Le développement de traitements efficaces dans la maladie alcoolique du foie dépend de la compréhension des mécanismes contribuant à la progression des lésions dans le parenchyme hépatique. De nombreux travaux expérimentaux ont démontré le rôle prépondérant des cytokines pro-inflammatoires dans la maladie alcoolique du foie. Elles interviennent dans l'activation de la cellule de Kupffer, la nécrose hépatique, les lésions endothéliales et le recrutement tissulaire des polynucléaires neutrophiles.

Cellule de Kupffer

La cellule de Kupffer, macrophage résident du foie, produit après activation des quantités importantes de cytokines pro-inflammatoires : elle est ainsi le principal site de synthèse cellulaire du TNF (*tumor necrosis factor*) α, dont le rôle majeur a été démontré dans l'hépatotoxicité de l'alcool (Thurman et coll., 1997 ; Thurman, 1998 ; Kamimura et Tsukamoto, 1995 ; Hansen et coll., 1994 ; Yin et coll., 1999).

Dans le modèle de maladie alcoolique du foie chez le rat, l'administration de chlorure de gadolinium ($GdCl_3$) provoque une déplétion du foie en cellules de Kupffer et prévient le développement des lésions hépatiques (Adachi et coll., 1994). Ce résultat démontre l'intervention de la cellule de Kupffer dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie.

Activation

Plusieurs travaux ont exploré les mécanismes d'activation de la cellule de Kupffer. Il est admis que de nombreuses substances telles que l'endotoxine (lipopolysaccharide ou LPS) dans la veine porte, l'acétaldéhyde, les produits de la peroxydation lipidique, les cytokines inflammatoires, le facteur de transactivation NF (*nuclear factor*)κB et le fer interviennent dans son activation (Thurman et coll., 1997 ; Thurman, 1998 ; Enomoto et coll., 1998 ; Enomoto et coll., 1999 ; Goto et coll., 1994 ; Hart et coll., 1995 ; Heumann et coll.,

1992 ; Jarvelein et coll., 1997 ; Limuro et coll., 1996 ; Lin et coll., 1997 ; Lukkari et coll., 1999 ; Tomita et coll., 1994 ; Tsukamoto et coll., 1999 ; Wright et coll., 1990). Ces facteurs d'activation exercent entre eux des phénomènes de régulation. Ainsi, le facteur transcriptionnel NFκB, stimulateur puissant des régions promotrices des gènes des cytokines inflammatoires (TNFα, IL (interleukine) 6, 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 TNFα, l'acétaldéhyde, le fer et les formes réactives de l'oxygène (Lin et coll., 1997 ; Tsukamoto et coll., 1999 ; Shreck et coll., 1991 ; Nanji et coll., 1999 ; May et Ghosh, 1998 ; Roman et coll., 1999). Ces phénomènes de rétrocontrôle positif expliquent en partie la synthèse excessive de cytokines pro-inflammatoires par la cellule de Kupffer activée.

Le LPS est un puissant activateur de la cellule de Kupffer. Sa fixation au récepteur CD14 de la membrane cellulaire par l'intermédiaire du complexe LPS-LBP (*LPS-binding protein*) est suivie d'une production importante de cytokines (Wright et coll., 1990 ; Schumann et coll., 1990 ; Ulevitch et Tobias, 1995). Le TNFα libéré est un puissant inducteur de la synthèse d'IL8, qui favorise le recrutement du polynucléaire neutrophile, cellule importante dans la pathogénie de l'hépatite alcoolique aiguë (May et Ghosh, 1998).

Effets de l'alcool

L'influence de l'alcool sur la réponse des cellules de Kupffer au LPS varie en fonction du temps. Les cellules de Kupffer isolées précocement, 2 heures après l'administration de l'alcool, expriment une tolérance au LPS tandis qu'elles ont une sensibilisation exacerbée au LPS après une exposition plus longue de 24 heures, comme en témoigne l'augmentation du calcium intracellulaire, de l'expression de CD14 et de la production du TNFα (Enomoto et coll., 1998 ; Enomoto et coll., 1999).

La supplémentation en fer de l'alimentation aggrave les lésions hépatiques avec, dans certains cas, apparition de lésions de cirrhose, atteinte histologique non décrite dans le modèle de Tsukamoto et French (Tsukamoto et coll., 1995). Les cellules de Kupffer présentaient des concentrations élevées de fer intracellulaire en partie responsables d'une augmentation de l'activité de NFκB et de la synthèse des ARNm du TNFα (Lin et coll., 1997 ; Tsukamoto et coll., 1999 ; Tsukamoto et coll., 1995). En effet, le traitement *ex vivo* de cellules de Kupffer par du fer augmentait l'activité de NFκB et la synthèse d'ARNm du TNFα (Tsukamoto et coll., 1999). Inversement, l'adjonction d'un chélateur du fer dénommé L1 à une culture de cellules de Kupffer isolées de rats alcooliques diminuait l'activité de NFκB et la synthèse d'ARNm du TNFα (Tsukamoto et coll., 1999), et était capable d'inhiber en grande partie la stimulation des cellules de Kupffer par du LPS (Lin et coll., 1997).

Endotoxine (LPS) et NFκB

L'endotoxine est un puissant activateur de NFκB, lui-même promoteur de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans les dommages hépatiques liés à la consommation excessive d'alcool.

LPS

Le LPS est le constituant principal de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Il est constitué de trois régions distinctes : le lipide A, site actif de la molécule, une région centrale, indispensable à l'activité biologique du lipide A et une chaîne polysaccharidique ayant principalement une fonction antigénique (Darveau, 1998). Le mécanisme d'activation cellulaire par le LPS résulte d'une interaction entre le LBP, protéine plasmatique synthétisée par l'hépatocyte, et un récepteur membranaire, le CD14, présent à la surface des cellules de la lignée monocytaire (Wright et coll., 1990 ; Schumann et coll., 1990 ; Ulevitch et Tobias, 1995). *In vitro*, la stimulation de culture de monocytes par du LPS et du LBP induit une production de TNFα beaucoup plus importante que celle produite par le LPS seul (Heumann et coll., 1992). Par ailleurs, l'IL6 et le TNFα stimulent en synergie la synthèse du LBP, permettant ainsi un rétrocontrôle positif responsable d'une sécrétion importante de cytokines pro-inflammatoires (Grube et coll., 1994).

Le LPS est un puissant inducteur du NFκB. Dans la cellule quiescente, NFκB existe dans le cytoplasme sous forme inactive par liaison non covalente avec son inhibiteur IκB. Tous les stimuli capables d'induire une activation du NFκB entraînent une phosphorylation des IκB, suivie d'une dégradation complète et rapide dans le cytoplasme. Ainsi libéré de son inhibiteur, NFκB expose sa séquence du signal d'adressage nucléaire, lui permettant une translocation vers le noyau où il se fixe sur les séquences κB du promoteur des gènes cibles (des cytokines pro-inflammatoires) pour activer leur transcription (May et Ghosh, 1998 ; Barnes et Karin, 1997). Les IκB sont phosphorylés par deux protéines-kinases très homologues, les IKKα (IκB-kinase-α) et les IKKβ (IκB-kinase-β), appartenant à la famille des MAP2K (*mitogen activated protein kinase kinase* (DiDonato et coll., 1997 ; Mercurio et coll., 1997 ; Woronicz et coll., 1997).

Le rôle prépondérant du LPS dans la maladie alcoolique du foie a été démontré dans des travaux chez l'animal, mais également chez l'homme. Après administration aiguë d'alcool, l'endotoxine dans la veine porte augmente progressivement pour atteindre les taux les plus élevés à la deuxième heure (Rivera et coll., 1998). Après 2 à 4 semaines d'administration continue d'alcool, les rats alcooliques ont des taux plasmatiques de LPS élevés par rapport à des rats contrôles qui n'ont pas d'endotoxine décelable dans le plasma (Enomoto et coll., 1998 ; Nanji et coll., 1993 ; Nanji et coll., 1997). Chez les rats alcooliques, il existe une induction précoce du récepteur CD14 à la surface des

cellules de Kupffer (Jarvelainen et coll., 1997 ; Lukkari et coll., 1999). De surcroît, les taux plasmatiques de LPS, l'expression tissulaire de CD14 et les taux hépatiques de LBP sont corrélés à la sévérité des lésions histologiques (Rivera et coll., 1998 ; Nanji et coll., 1993 ; Su et coll., 1998). Enfin, il a été démontré que l'alcool sensibilise l'hépatocyte aux effets délétères du LPS. L'injection intraveineuse d'endotoxine induit peu de lésions hépatiques chez les rats normaux, alors qu'elle est responsable de lésions tissulaires chez les rats alcooliques (Hansen et coll., 1994 ; Bhagwandeen et coll., 1987 ; Honchel et coll., 1992 ; Shibamaya et coll.,1991). Le rôle du LPS a été confirmé par l'observation d'une atténuation des lésions hépatiques chez les rats alcooliques après inhibition du passage du LPS dans la circulation splanchnique. Après administration d'antibiotiques ou de lactobacilles, on observait une diminution de l'endotoxine plasmatique associée à une réduction des lésions hépatiques. Le mécanisme impliqué serait une inhibition de l'activation des cellules de Kupffer (Nanji et coll., 1994a ; Adachi et coll., 1995).

L'endotoxine est détectée fréquemment chez les patients consommateurs excessifs ayant des lésions histologiques du foie (Khoruts et coll., 1991 ; Deviere et coll., 1990 ; Bode et coll., 1987 ; Bird et coll., 1990 ; Sheron et coll., 1991). L'administration aiguë d'alcool augmente la perméabilité de la barrière digestive au niveau gastrique et duodénal, sans que soit modifiée la perméabilité de l'intestin grêle (Keshavarzian et coll., 1994). Les patients buveurs excessifs indemnes de lésions hépatiques ont une perméabilité intestinale au niveau de l'intestin grêle similaire à celle des patients contrôles. À l'inverse, la perméabilité intestinale des buveurs excessifs avec des lésions hépatiques est au moins 40 fois supérieure à celle de patients abstinents, avec ou sans maladie hépatique (Keshavarzian et coll., 1999). Cette augmentation de la perméabilité intestinale pourrait ainsi participer à l'augmentation de la concentration d'endotoxine plasmatique et être un cofacteur d'aggravation des lésions hépatiques chez les buveurs excessifs ayant développé des lésions hépatiques.

NFκB

Les rats alcooliques présentent une augmentation importante de l'activité de NFκB par rapport aux rats contrôles (Thurman, 1998 ; Tsukamoto et coll., 1999 ; Nanji et coll., 1999 ; Tsukamoto et coll., 1995). L'administration chronique d'alcool induit de nombreux facteurs de stimulation de NFκB. En effet, les taux d'endotoxine, le niveau de peroxydation lipidique et les taux hépatiques de TNFα sont corrélés avec l'activité de NFκB (Nanji et coll., 1999). Parmi ces stimuli de NFκB, les produits réactifs de l'oxygène semblent jouer un rôle considérable, constaté tant *in vivo* qu'*in vitro* (Thurman et coll., 1997 ; Tsukamoto et coll., 1999 ; Roman et coll., 1999 ; Tsukamoto et coll., 1995 ; Wheeler et coll., 2000).

Cytokines pro-inflammatoires

Au cours de la maladie alcoolique du foie, l'existence de taux élevés d'endotoxine, puissant stimulateur de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, a incité à l'étude des cytokines pro-inflammatoires. Il est maintenant admis que le TNFα y tient un rôle prépondérant dans la survenue des lésions hépatiques.

TNFα

La stimulation du TNFα emprunte une voie de signalisation liée à des récepteurs spécifiques exprimés à la surface des cellules cibles. Il existe deux récepteurs au TNF, TNFR1 (p55) et TNFR2 (p75), appartenant à une vaste famille de récepteurs se caractérisant par un domaine extracellulaire possédant des régions riches en cystéines. Après sa fixation à l'un des deux récepteurs, il survient des phénomènes d'activation en cascade faisant intervenir des intermédiaires protéiques. Ainsi, la fixation du TNF à l'un des deux récepteurs active la protéine TRAF2 (*TNF receptor-associated factor 2*), responsable en grande partie de la stimulation du facteur de transactivation NFκB (Bradham et coll., 1998 ; Hsu et coll., 1996b). Cependant, il a été observé que la fixation du TNFα au récepteur 1 ne serait pas uniquement due à TRAF2 (Hsu et coll., 1996a). L'existence de phénomènes de régulation réciproque entre NFκB et TNFα a été révélée par la description de nombreux sites de fixation de NFκB sur le gène du TNFα (May et Ghosh, 1998). Cette stimulation réciproque contribue en partie à la synthèse massive de TNFα au cours des processus inflammatoires et de la maladie alcoolique du foie.

Observations chez l'homme

Les consommateurs excessifs d'alcool ont des taux de TNFα sérique plus élevés que les sujets contrôles (Khoruts et coll., 1991 ; Bird et coll., 1990 ; Felver et coll., 1990 ; Taïeb et coll., 2000). Les concentrations sériques de TNFα les plus élevées sont retrouvées chez les malades atteints d'hépatite alcoolique aiguë (Bird et coll., 1990 ; Taïeb et coll., 2000). Dans ces travaux, le taux de TNFα était corrélé aux taux de bilirubine, d'albumine et de créatinine, suggérant que le TNFα pourrait être un simple marqueur indirect de sévérité de l'hépatite alcoolique aigüe (HAA). Deux études, ne comportant cependant qu'un nombre restreint de malades, ont toutefois observé que le taux sérique de TNFα pourrait être une variable indépendante prédictive du décès (Bird et coll., 1990 ; Felver et coll., 1990).

Les monocytes isolés de patients atteints d'HAA ont une production de TNFα plus importante que les monocytes isolés de patients contrôles (Deviere et coll., 1990). Ce résultat suggère l'intervention de ces cellules dans la sécrétion élevée de TNFα chez les patients ayant une atteinte hépatique liée à l'alcool. Le TNFα accroît l'expression des récepteurs de type α2 intégrines CD11a/CD18 et CD11b/CD18 à la surface des leucocytes et des molécules d'adhésion ICAM1 (ligand membranaire des α2 intégrines) à la surface des

hépatocytes en voie de souffrance. En effet, au cours de la maladie alcoolique du foie, il existe une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion ICAM1 et des récepteurs de α2 intégrines (Olinger et coll., 1993 ; Nanji et coll., 1995). Cette stimulation de l'expression des molécules d'adhésion participe à la migration et à l'adhésion des polynucléaires neutrophiles au niveau d'hépatocytes en voie de nécrose.

Données chez l'animal

Dans les modèles animaux de maladie alcoolique du foie, l'augmentation de la production du TNFα a été constamment observée (Thurman, 1998). Le mécanisme serait transcriptionnel, comme le démontrent les taux élevés d'ARNm hépatiques du TNFα chez les rats alcooliques par rapport aux rats contrôles (Nanji et coll., 1994b). Afin de démontrer le rôle délétère du TNFα dans les lésions hépatiques de la maladie alcoolique, des équipes ont évalué les effets de l'inhibition directe du TNFα au moyen d'anticorps anti-TNFα ou de souris transgéniques déficientes pour les récepteurs du TNFα p55 ou p75. L'administration d'anticorps anti-TNFα à des rats alcooliques était associée à une diminution des lésions hépatiques et de l'activité sérique des transaminases (Limuro et coll., 1997). Les lésions hépatiques induites par l'administration chronique d'alcool chez des souris transgéniques déficientes pour le récepteur 1 (p55) ou le récepteur 2 (p75) du TNFα ont été comparées à celles observées chez des souris sauvages (Yin et coll., 1999). Les souris déficientes pour le récepteur de type 1 ne développent pas de lésions hépatiques tandis que les souris déficientes pour le récepteur de type 2 présentent des lésions hépatiques similaires à celles des souris sauvages (Yin et coll., 1999). Ces études ont confirmé le rôle délétère du TNFα et suggèrent une intervention prépondérante des signaux cellulaires induits par le récepteur p55.

Interleukine 8

L'IL8 est une cytokine chimiotactique pour le polynucléaire neutrophile (Malby et coll., 1996). Les principaux stimuli de la sécrétion de l'IL8 sont le TNFα , l'IL1 et l'endotoxine.

Observations chez l'homme

Chez l'homme, plusieurs travaux ont observé que l'IL8 intervient dans la pathogénie des lésions alcooliques. Les patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë ont des taux sériques d'IL8 significativement supérieurs à ceux de volontaires sains abstinents et à ceux de malades atteints d'hépatopathie non alcoolique (Hill et coll., 1993 ; Sheron et coll., 1993). Ces taux diminuent durant la période d'abstinence (Martinez et coll., 1993). Les taux sériques d'IL8 des malades atteints d'hépatite alcoolique aiguë sont au moins 2 fois plus élevés que ceux des patients atteints de cirrhose alcoolique non compliquée (Masumoto et coll., 1993 ; Huang et coll., 1996). De plus, la présence constante d'un infiltrat hépatique de polynucléaires neutrophiles au cours de

l'hépatite alcoolique aiguë est un argument en faveur de l'intervention de l'IL8 (Sheron et coll., 1993). L'IL8 pourrait constituer une variable prédictive du décès (Sheron et coll., 1993 ; Huang et coll., 1996). Cependant, il n'a pas été démontré que l'IL8 sérique apporte une information pronostique additionnelle par rapport aux variables habituellement utilisées. Chez des malades atteints d'HAA modérée (selon le score discriminant de Maddrey) enrôlés dans un programme de sevrage alcoolique, les taux sériques moyens d'IL8 diminuent de façon significative à 1 mois. Certains d'entre eux conservaient toutefois un taux d'IL8 significativement élevé à l'issue du suivi, sans que mention soit faite de la poursuite ou non de l'intoxication éthylique (Hill et coll., 1993). Sous prédnisolone, molécule utilisée dans les formes sévères d'HAA et capable d'inhiber la production d'IL8, les taux sériques moyens d'IL8 diminuent de façon nette mais non significative au huitième jour chez des malades atteints d'HAA sévère par rapport aux malades non traités (Richardet et coll., 1993).

Cytokines anti-inflammatoires : interleukine 10

L'une des propriétés les plus intéressantes de l'IL10 est l'inhibition qu'elle exerce sur les macrophages, l'une de ses principales cibles cellulaires, provoquant une diminution de leur sécrétion de cytokines pro-inflammatoires tels que le TNFα , l'IL1α, l'IL1β, l'IL6 et l'IL8 (Hart et coll., 1995 ; Knolle et coll., 1997 ; De Wall-Malefyt et coll., 1991).

Dans la maladie alcoolique du foie, il a été suggéré qu'un défaut de sécrétion des cytokines anti-inflammatoires pourrait être impliqué dans la pathogénie de cette maladie. Les monocytes de patients atteints de cirrhose alcoolique présentent un déficit de sécrétion de l'IL10 (Le Moine et coll., 1995). *In vitro*, l'administration d'anticorps anti-IL10 augmente la production de TNFα dans les cultures de monocytes de sujets sains, mais ne modifie pas significativement la production de TNFα des monocytes de patients cirrhotiques. En résumé, l'IL10 inhibe le TNFα chez le sujet sain, alors qu'une sécrétion déficiente d'IL10 chez les cirrhotiques pourrait être impliquée dans la production excessive de TNFα . L'hépatite alcoolique aiguë sévère est également associée à un défaut de régulation anti-inflammatoire, comme le démontrent les concentrations élevées d'IL8 et de TNFα et faibles d'IL10 (Taïeb et coll., 2000).

Dans le modèle du rat alcoolique, les animaux ayant une atteinte histologique sévère présentent un déficit de production d'IL10 et une synthèse importante de TNFα (Nanji et coll., 1999). L'ensemble de ces travaux suggère qu'un défaut de sécrétion des cytokines anti-inflammatoires, en particulier de l'IL10, pourrait intervenir dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie.

En conclusion, une meilleure compréhension des mécanismes intervenant dans les lésions hépatiques liées à l'alcool devrait permettre le développement

de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNFα , participent aux lésions hépatiques alcooliques. Le rôle de l'endotoxine est prépondérant dans l'augmentation de la synthèse des cytokines observée dans la maladie alcoolique du foie. L'inhibition des cytokines pro-inflammatoires semble être une perspective thérapeutique intéressante. Dans le modèle du rat alcoolique, l'administration d'anticorps anti-TNFα 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.

Bibliographie

ADACHI Y, BRADFORD BU, GAO W, BOJES HK, THURMAN RG. Inactivation of Kupffer cells prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Hepatology* 1994, **20** : 453-460

ADACHI Y, MOORE LE, BRADFORD BU, GAO W, THURMAN RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995, **108** : 218-224

BARNES PJ, KARIN M. Nuclear factor KB a pivotal factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1066-1071

BHAGWANDEEN BS, APTE M, MANWARRING L, DICKESON J. Endotoxin induced hepatic necrosis in rats on alcohol diet. *J Pathol* 1987, **151** : 47-53

BIRD G, SHERON N, GOKA J, ALEXANDER G, WILLIAMS R. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Int Med* 1990, **112** : 917-920

BODE C, KUGLER V, BODE JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjetcts with no evidence of liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol* 1987, **4** : 8-14

BRADHAM CA, PLÜMPE J, MANNS MP, BRENNER DA, TRAUTWEIN C. Mechanisms of hepatic cytoxicity I. TNF-induced liver injury. *Am J Physiol* 1998, **275** : G387-G392

DARVEAU RP. Lipid A diversity and the innate host response to bacterial infection. *Curr Opin Microbiol* 1998, **1** : 36-42

DE WAAL-MALEFYT R, ABRAMS J, BENNETT B, FIGDOR CG, DE VRIES JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes : an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991, **174** : 1209-1220

DEVIERE J, CONTENT J, DENYS C, VANDENBUSSCHE P, SCHANDENE L et coll. Excessive in vitro bacterial lipopolysaccharide-induced production of monokines in cirrhosis. *Hepatology* 1990, **11** : 628-634

DIDONATO JA, HAYAKAWA M, ROTHWARF DM, ZANDI E, KARIN M. A cytokine-responsive IkappaB kinase that activates the transcription factor NF-kappaB. *Nature* 1997, **388** : 548-554

ENOMOTO N, IKEJIMA K, BRADFORD B, RIVERA C, KONO H et coll. Alcohol causes both tolerance and sensitization of rat Kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin. *Gastroenterology* 1998, **115** : 443-451

ENOMOTO N, YAMASHINA S, KONO H, SCHEMMER P, RIVERA CA et coll. Development of a new simple rat model of early alcohol-induced liver injury based on sensitization of Kupffer cells. *Hepatology* 1999, **29** : 1680-1689

FELVER ME, MEZEY E, MCGUIRE M, MITCHELL MC, HERLONG HF et coll. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 255-259

GOTO M, LEMASTERS JJ, THURMAN RG. Activation of voltage-dependent calcium channels in Kupffer cells by chronic treatment with alcohol in therat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **267** : 1264-1268

GRUBE B, COCHANE C, YE R, GREEN C, MCPHAIL M et coll. Lipopolysaccharide binding protein expression in primary human hepatocytes and hepG2 hepatoma cells. *J Biol Chem* 1994, **269** : 8477-8482

HANSEN J, CHERWITZ DL, ALLEN JI. The role of tumor necrosis factor alpha in acute endotoxin-induced hepatotoxicity in ethanol-fed rats. *Hepatology* 1994, **20** : 461-474

HART PH, JONES CA, FINLAY-JONES JJ. Monocytes cultured in cytokine-defined environments differ from freshly isolated monocytes in their responses to IL-4 and IL-10. *J Leukoc Biol* 1995, **57** : 909-918

HEUMANN D, GALLAY P, BARRAS C, ZAECH P, ULEVITCH R et coll. Control of lipopolysaccharide (LPS) binding and LPS-induced tumor necrosis factor secretion in human peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1992, **148** : 3505-3512

HILL DB, MARSANO LS, MCCLAIN CJ. Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1993, **18** : 576-580

HONCHEL R, RAY MB, MARSANO L, COHEN D, LEE E et coll. Tumor necrosis factor in alcohol enhanced liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 665-669

HSU H, HUANG J, SHU HB, BAICHWAL V, GOEDDEL DV. TNF-dependent recruitment of the protein kinase RIP to the TNF receptor-1 signaling complex. *Immunity* 1996a, **4** : 387-396

HSU H, SHU HB, PAN MG, GOEDDEL DV. TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distincts TNF receptor 1 signal transduction pathways. *Cell* 1996b, **84** : 299-308

HUANG YS, CHAN CY, WU JC, PAI CH, CHAO Y, LEE SD. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease : relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol* 1996, **24** : 377-384

JARVELAINEN HA, OINONEN T, LINDROS KO. Alcohol-induces expression on of the CD14 endotoxin receptor protein in rat Kupffer cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1547-1551

KAMIMURA S, TSUKAMOTO H. Cytokine gene expression by Kupffer cells in experimental alcoholic liver disease. *Hepatology* 1995, **21** : 1304-1309

KERSHAVARZIAN A, HOLMES EW, PATEL M, IDER F, FIELDS JZ, PETHKAR S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis : a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999, **1** : 200-207

KESHAVARZIAN A, FIELDS JZ, VAETH J, HOLLMES EW. The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. *Am J Gastroenterol* 1994, **89** : 2205-2211

KHORUTS A, STAHNKE L, MCCLAIN CJ, LOGAN G, ALLEN JI. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin 6 concentrations in cirrhotic alcoholic patients. *Hepatology* 1991, **13** : 267-276

KNOLLE PA, LOSER E, PROTZER U, DUCHMANN R, SCHMITT E et coll. Regulation of endotoxin-induced IL-6 production in liver sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells by IL-10. *Clin Exp Immunnol* 1997, **107** : 555-561

LE MOINE O, MARCHANT A, DE GROOTE D, AZAR C, GOLDMAN M, DEVIERE J. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1995, **22** : 1436-1439

LIMURO Y, GALLUCCI RM, LUSTER MI, KHONO H, THURMAN RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation due to chronic exposure to ethanol in rats. *Hepatology* 1997, **26** : 1530-1537

LIMURO Y, IKEJIMA K, ROSE ML, BRADFORD BU, THURMAN RG. Nimodipine, a dihydroyridine-type calcium channel blocker, prevents alcoholic hepatitis caused by chronic intragastric ehtanol exposure in the rat. *Hepatology* 1996, **24** : 391-397

LIN M, RIPPE RA, NIEMELÄ O, BRITTENHAM G, TSUKAMOTO H. Role of iron in NF-KB activation and cytokine gene expression by rat hepatic macrophages. *Am J Physiol* 1997, **272** : G1355-G1364

LUKKARI TA, JARVELAINEN HA, OINONEN T, KETTUNEN E, LINDROS KO. Short term ethanol increases the expression of Kupffer cell CD14 receptor and lipopolysaccharide binding protein in rat liver. *Alcohol Alcohol* 1999, **34** : 311-319

MALBY J, WRIGHT S, BIRD G, SHERON N. Chemokine levels in human liver homogenates : associations between GRO alpha and histopathological evidence of alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1996, **24** : 1156-1160

MARTINEZ F, THOMAS NM, DARBAN H, COX TJ, WOOD S, WATTSON RR. Interleukin-6 and interleukin-8 production by mononuclear cells of chronic alcoholics during treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 1193-1107

MASUMOTO T, ONJI M, HORIIKE N, OHTA Y. Assay of serum interleukin 8 levels in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol* 1993, **28** : 99S-102S

MAY MJ, GHOSH S. Signal transduction through NF-KB. *Immunology Today* 1998, **19** : 80-88

MERCURIO F, ZHU H, MURRAY BW, SEVCHENKO A, BENNETT BL et coll. IKK-1 and IKK-2 ; cytokine-activated IkappaB kinases essential for NF-kappB activation. *Science* 1997, **278** : 860-866

NANJI AA, KHETTRY U, SADRZADEH SMH, YAMANAKA T. Correlation with plasma endotoxin, prostaglandin E2, leukotriene B4, and thromboxane B2. *Am J Pathol* 1993, **142** : 367-373

NANJI A, KHETTRY U, SADRZADEH S. Lactobacillus feeding reduces endotoxinemia and severity of experimental alcoholic liver disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994a, **205** : 243-247

NANJI AA, ZHAO S, SADRZADEH SMH, WAXMAN DJ. Use of reverse transcription-polymerase chain reaction to evaluate in vivo cytokine gene expression in rats fed ethanol for long periods. *Hepatology* 1994b, **19** : 1483-1487

NANJII AA, GRINIUVIENE B, YACOUB LK, FOGT F, TAHAN SR. Intercellular adhesion molecule-1 expression in experimental alcoholic liver disease : relationship to entoxemia and TNF alpha messenger RNA. *Exp Mol Pathol* 1995, **62** : 42-51

NANJI AA, MIAO L, THOMAS P, RAHEMTULLA A, KHWAJA S et coll. Enhanced cyclooxygenase-2 gene expression in alcoholic liver disease in the rat. *Gastroenterology* 1997, **112** : 943-951

NANJI AA, JOKELAINEN K, RAHEMTULLA A, MIAO L, FOGT F et coll. Activation of nuclear factor Kappa B and cytokine imbalance in experimental alcoholic liver disease in the rat. *Hepatology* 1999, **30** : 934-943

OLINGER W, DINGES HP, ZATLOUKAL K, MAIR S, GOLLOWITSCH F, DENK H. Immunohistochemical detection of tumor necrosis factor-alpha, other cytokines and adhesion molecules in human livers with alcoholic hepatitis. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1993, **423** : 169-176

RICHARDET J, DEHOUX M, MAL F, ROULOT D, LABADIE H et coll. Influence of corticosteroids on plasma cytokines concentrations in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1993, **18** : S75

RIVERA CA, BRADFORD BU, SEABRA V, THURMAN RG. Role of endotoxin in the hypermetabolic state after acute ethanol exposure. *Am J Physiol* 1998, **275** : G1252-G1258

ROMAN J, COLELL A, BLASCO C, CABALLERIA J, PARES A et coll. Differential role of ethanol and acetaldehyde in the induction of oxydative stress in Hep G2 cells : Effect on transcription factors AP-1 and NF-KB. *Hepatology* 1999, **30** : 1473-1480

SCHUMANN RR, LEONG SR, FLAGGS GW, GRAY PW, WRIGHT SD et coll. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990, **249** : 1429-1431

SHERON N, BIRD G, GOKA G, ALEXANDER G, WILLIAMS R. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1991, **84** : 449-453

SHERON N, BIRD G, KOSKINAS J, PORTMANN B, CESKA M et coll. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin IL8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue level correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 1993, **18** : 41-46

SHIBAYAMA Y, ASAKA S, NAKATA K. Endotoxin hepatotoxicity augmented by ethanol. *Exp Mol Pathol* 1991, **55** : 196-202

SHRECK R, RIEBER P, BAEUERLE PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-KB transcription factor and HIV-1. *EMBO J* 1991, **10** : 2247-2258

SU GL, RAHEMTULLA A, THOMAS P, KLEIN RD, WANG SC, NANJI AA. CD14 and lipopolysaccharide binding protein expression in a rat model of alcoholic liver disease. *Am J Pathol* 1998, **152** : 841-849

TAÏEB J, MATHURIN P, ELBIM C, CLUZEL P, ARCE-VICIOSO M et coll. Blood neutrophil functions and cytokine synthesis in severe alcoholic hepatitis. Effect of corticosteroids. *J Hepatol* 2000, **32** : 579-586

THURMAN RG, BRADFORD BU, LIMURO Y, KNECHT KT, CONNOR HD et coll. Role of Kupffer cells, endotoxin and free radicals in hepatotoxicity due to prolonged alcohol consumption : studies in female and male rats. *J Nutr* 1997, **127** : 903S-906S

THURMAN RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998, **275** : G605-G611

TOMITA M, YAMAMOTO K, KOBASCHI H, OHMOTO M, TSUJI T. Immunohistochemical phenotyping of liver macrophages in normal and diseased human liver. *Hepatology* 1994, **20** : 317-325

TSUKAMOTO H, HORNE W, KAMIMURA S, NIEMELÄ O, PARKKILA S et coll. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J Clin Invest* 1995, **96** : 620-630

TSUKAMOTO H, LIN M, OHATA M, GIULIVI C, FRENCH SW, BRITTENHAM G. Iron primes hepatic macrophages for NF-kB activation in alcoholic liver injury. *Am J Physiol* 1999, **277** : G1240-G1250

ULEVITCH RJ, TOBIAS PS. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 1995, **13** : 437-457

WHEELER MD, KONO H, RUSYN I, ARTEEL GE, MCCARTY D et coll. Chronic ethanol increases adeno-associated viral transgene expression in rat liver via oxidant and NFKB-dependent mechanisms. *Hepatology* 2000, **32** : 1050-1059

WORONICZ JD, GAO X, CAO Z, ROTHE M, GOEDDEL DV. IkappaB kinase-beta : NF-kappaB activation and complex formation with IkappaB kinase-alpha and NIK. *Science* 1997, **278** : 866-869

WRIGHT SD, RAMOS RA, TOBIAS PS, ULEVITCH RJ, MATHISON JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990, **249** : 1431-1433

YIN M, WHEELER MD, KONO H, BRADFORD BU, GALLUCCI RM et coll. Essential role of tumor necrosis factor a in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999, **117** : 942-950

6

Effets de l'alcool sur le système nerveux

La toxicité de l'alcool sur le système nerveux s'envisage à deux niveaux : il existe une toxicité fonctionnelle, dans laquelle des effets aigus persistent tant que l'alcoolémie reste élevée puis disparaissent ensuite. Ces effets peuvent avoir des conséquences graves à court terme (troubles du comportement, accidents, violences…) mais n'entraînent pas de séquelles. La toxicité lésionnelle comprend les effets chroniques résultant d'une consommation prolongée d'alcool : persistant même après arrêt de cette consommation, ils sont susceptibles de laisser des « traces » définitives. Les sujets concernés et les conséquences de ces deux types de manifestations sont donc extrêmement différents.

Toxicité fonctionnelle ou effets aigus

La consommation d'alcool détermine un état d'ivresse auquel beaucoup d'auteurs préfèrent le terme d'intoxication éthylique aiguë. La symptomatologie en est bien connue tant cette manifestation apparaît banale.

Mais l'absorption d'alcool, même à dose modérée, provoque des modifications du comportement qui ont été particulièrement étudiées par les spécialistes de la médecine de la circulation routière et de la médecine du travail. Le rôle de l'alcool dans la survenue des accidents de la route a, notamment, été démontré de longue date (Anonyme, 1996a).

Intoxication éthylique aiguë

L'intoxication éthylique aiguë comporte deux ordres de symptômes : à faibles doses, l'alcool a un effet psychostimulant excitant et entraîne une désinhibition du comportement. À plus fortes doses, l'effet est sédatif. Les troubles de vigilance, à type de confusion, peuvent aller jusqu'au coma. Ils s'accompagnent d'un syndrome cérébelleux responsable de troubles de l'équilibre et de la parole.

Chez des organismes aussi simples que la drosophile, les deux effets antagonistes excitants et sédatifs de l'alcool sont observés comme chez les humains,

avec de nombreuses variations génétiquement déterminées (Singh et Heberlein, 2000).

On a qualifié d'ivresses pathologiques ou excitomotrices les intoxications éthyliques entraînant des troubles graves du comportement, le plus souvent à type d'agitation et d'aggressivité. Ce cadre nosologique est actuellement remis en cause dans le DSM-IV car il implique que puissent exister des ivresses « physiologiques » (Anonyme, 1996b).

En fait, l'absorption d'alcool favorise les comportements agressifs (Lau et Pihl, 1995 ; Hoaken et coll., 1998). Les intoxications éthyliques aiguës ont une gravité médicosociale certainement sous-estimée. Elles sont responsables de l'essentiel de la dangerosité sociale de l'alcool : violences et accidents, avec leurs conséquences médicolégales (Dally, 1994). Certaines intoxications éthyliques aiguës ont en outre une gravité propre. C'est le cas des enfants, chez lesquels les hypoglycémies sont fréquentes, et de l'association à d'autres pathologies : traumatiques, infectieuses… entraînant parfois des erreurs de diagnostic avec d'autres affections neurologiques.

Troubles cognitifs

Il est admis que pour une alcoolémie de l'ordre de 0,50 g/l, la probabilité d'accident est déjà multipliée par deux. Or, chez une personne de corpulence moyenne pesant 70 kg, une telle alcoolémie correspond à l'absorption d'environ trois verres de boisson alcoolique à jeun, quantité qui le plus souvent ne provoque pas d'anomalies évidentes du comportement.

Il a été montré que, pour une telle dose d'alcool, un certain nombre de troubles capables d'altérer l'exécution de tâches cognitives étaient observés. En particulier, l'allongement du temps de réaction (West et coll., 1993) et le rétrécissement du champ visuel, notamment lors de la poursuite de cibles (Mura, 1999).

Toutefois, on estime actuellement que les risques d'accidents liés à la consommation d'alcool tiennent principalement à son effet désinhibiteur qui a pour conséquence de modifier les comportements de prise de risque (Deery et Love, 1996 ; Hamish et Love, 1996). Lorsque des volontaires effectuent une tâche cognitive avec une alcoolémie de l'ordre de 0,50 g/l, ils procèdent plus rapidement qu'à jeun mais avec un accroissement significatif du nombre des erreurs ; ces résultats opposent l'alcool aux benzodiazépines, ces dernières ralentissant au contraire l'exécution de la tâche, mais sans augmentation du nombre d'erreurs (Girre et coll., 1991). Il a été montré que les erreurs en cause étaient des erreurs répétitives analogues à celles qui sont observées lors des atteintes frontales (Lyvers et Maltzman, 1991). L'hypothèse d'un effet particulier de l'alcool sur les fonctions frontales est d'ailleurs suggérée par un certain nombre de données de la clinique (Peterson et coll., 1990) et de l'imagerie cérébrale (Sano et coll., 1993).

Si des modifications du comportement apparaissent incontestablement lorsque l'alcoolémie s'élève aux environs de 0,50 g/l, il est important de souligner la variabilité des effets d'une personne à l'autre, influencée par les habitudes de consommation. Pour Nicholson et coll. (1992), l'altération des performances cognitives dues à l'absorption d'alcool chez des volontaires est mieux prédite par la perception individuelle de leur intoxication que par la mesure de leur alcoolémie. On a également observé qu'il existait un effet d'attente : le comportement d'une personne se modifie différemment selon que celle-ci sait ou non qu'elle absorbe une boisson alcoolique (O'Boyle et coll., 1994). Chez l'animal, l'autoadministration d'alcool entraîne des modifications en imagerie cérébrale différentes de celles qui sont provoquées par une injection intrapéritonéale d'alcool (Lyons et coll., 1998).

Certains auteurs ont pu mettre en évidence des modifications cognitives pour des alcoolémies inférieures à 0,50 g/l, notamment une baisse du maintien de la vigilance lorsque celle-ci est mesurée a partir de stimuli spatiaux (Koelega, 1995). Ces résultats posent le problème des limites acceptables de l'alcoolémie lors de la réalisation de tâches cognitives telles que conduite de véhicules et responsabilité de postes de sécurité.

Toxicité lésionnelle ou complications chroniques

Un certain nombre de troubles neurologiques qui apparaissent à l'occasion de consommations élevées d'alcool n'en sont que la conséquence indirecte. Ils méritent cependant d'être mentionnés en raison de leur gravité et de leur fréquence. D'autres désordres sont quant à eux plus spécifiques d'une alcoolisation chronique.

Complications indirectes

Il s'agit essentiellement de complications :

- vasculaires, de type hémorragie cérébrale, dont la fréquence s'élève avec la consommation d'alcool en raison essentiellement de son effet hypertenseur ;
- traumatiques : hématomes cérébraux et hémorragies méningées ;
- métaboliques : une hyponatrémie responsable de confusion et de convulsions peut s'observer essentiellement lors de consommation massive de bière qui implique une absorption très importante de liquide (Demanet et coll., 1971). Des hypoglycémies s'observent parfois lors de consommations d'alcool chez des personnes à jeun et particulièrement chez les enfants ;
- mécaniques : la compression prolongée d'un membre au cours d'un coma éthylique peut entraîner une ischémie des troncs nerveux, parfois au cours d'un processus de rhabdomyolyse ;
- hépatiques : la cirrhose hépatique peut se compliquer d'une encéphalopathie dont la physiopathologie complexe fait intervenir l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale.

Syndrome de sevrage alcoolique

Celui-ci associe de manière variable des troubles subjectifs (anxiété, agitation, insomnie, cauchemars) à d'autres manifestations (sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée). Ces troubles sont souvent qualifiés de « pré-*delirium tremens* » ou « pré-DT ». En l'absence de traitement peuvent survenir un syndrome confusionnel, le classique *delirium tremens*, des hallucinations et des convulsions.

Toutefois, le lien entre ces différentes manifestations est variable. En particulier, les convulsions surviennent souvent de manière isolée et selon une chronologie extrêmement variable par rapport à l'arrêt de la prise d'alcool (Ng et coll., 1988 ; Essardas Daryanani et coll., 1994 ; Mayo-Smith et Bernard, 1995 ; Sullivan et coll., 1996). Le DSM-IV (à l'opposé de ses prédécesseurs) admet que *delirium* et hallucinations peuvent survenir aussi bien dans le cadre de l'intoxication alcoolique que lors du sevrage.

Les syndromes de sevrage apparaissent dans les heures qui suivent la dernière prise d'alcool, d'où la survenue des troubles lors du réveil. L'aggravation se manifeste en l'absence de traitement en 12 à 24 heures. Les troubles régressent sous traitement en 2 ou 3 jours, parfois plus dans les formes graves.

Des troubles tels que sueurs et tremblements matinaux apparaissaient, dans plusieurs études, chez 10 % à 20 % des patients ayant « des problèmes d'alcool » (Dubuc et Defer, 1996 ; Hall et Zador, 1997). On peut estimer que ces derniers présentent quotidiennement un syndrome de sevrage débutant qui les conduit à consommer de l'alcool dès le matin.

Neuropathies périphériques

La polyneuropathie des membres inférieurs est une complication très anciennement connue de l'intoxication éthylique. Elle atteint typiquement les axones les plus longs et de gros diamètre qui conduisent la motricité et la sensibilité épicritique (tactile et thermique), alors que les voies de la sensibilité douloureuse restent longtemps épargnées. Il s'agit d'une axonopathie ; la vitesse de conduction reste normale, au moins au début. Un certain nombre de formes cliniques particulières ont été décrites, notamment des formes extensives d'apparition très rapide (Wohrle et coll., 1998 ; Vandenbulcke et Janssens, 1999). La régression est lente à l'arrêt de la consommation d'alcool. Elle peut être totale ou partielle.

Les neuropathies optiques débutent généralement par une dyschromatopsie qui atteint typiquement la distinction bleu-jaune, mais qui peut toucher également l'axe vert-rouge. S'y associe une baisse de l'acuité visuelle souvent attribuée par les malades à une presbytie débutante ; lorsque le diagnostic est porté, l'atteinte est souvent déjà grave, et tout appareillage impossible puisque la lésion n'affecte pas l'œil mais le nerf optique. La régression des troubles est lente et souvent incomplète, ce qui confère à cette affection un évident

facteur de gravité. Une atteinte infra-clinique est très fréquente en cas de consommation excessive d'alcool (Roquelaure et coll., 1995). Le rôle des carences vitaminiques dans la survenue de cette affection est controversé (Dally et coll., 1985 ; Golnik et Schaible, 1994). Plus récemment, le rôle de la consommation, même modérée, d'alcool dans la survenue des dégénérescences maculaires chez des personnes âgées a été suspecté (Obisean et coll., 1998) puis infirmé (Ajani et coll., 1999 ; Cho et coll., 2000).

Syndrome cérébelleux

Les troubles de la marche les plus fréquents chez les malades alcooliques sont dus à des syndromes cérébelleux qui peuvent d'ailleurs coexister avec une neuropathie périphérique. Ces syndromes cérébelleux sont principalement vermiens (Cavanagh et coll., 1997) et se traduisent donc essentiellement par des troubles de la marche. Dysmétrie (exécution de mouvements disproportionnés dans le temps et l'espace) et adiadococinésie (incapacité à effectuer successivement et rapidement certains mouvements) sont souvent absentes ou très discrètes. L'atteinte cérébelleuse peut s'accompagner de troubles vestibulaires et pyramidaux parfois à l'origine d'une confusion de diagnostic. On tend à rapprocher ces atteintes cérébelleuses du syndrome de Wernicke-Korsakoff (Butterworth, 1993) dont elles partageraient le mécanisme (Baker et coll., 1999). Ces troubles semblent peu réversibles.

Encéphalopathies

Un certain nombre d'encéphalopathies sont susceptibles d'émailler l'évolution de l'intoxication éthylique. Ces encéphalopathies sont cependant exceptionnelles et elles s'observent également dans d'autres contextes que l'alcoolisme, ce qui suggère un mécanisme de survenue indirect. Leur diagnostic reposant sur des critères anatomiques était jadis le plus souvent porté post mortem. Actuellement, il peut être fait du vivant du malade grâce aux méthodes d'imagerie moderne, essentiellement d'imagerie par résonance magnétique (IRM).

La maladie de Marchiafava-Bignami a été décrite en Italie chez des consommateurs de vin (Victor, 1993). Le tableau clinique est celui d'une démence avec spasticité, troubles de la marche et de la parole. L'évolution se fait rapidement vers la mort. Il n'existe pas de traitement connu de la maladie. La lésion anatomique essentielle est une nécrose des corps calleux.

La pellagre, parfois qualifiée chez les consommateurs excessifs d'alcool de pseudopellagre, résulte d'une carence en nicotinamide (vitamine PP ou *pellagre preventive*). Elle se traduit par l'association d'une diarrhée, d'une dermatose et d'une démence. Elle a été rapportée chez des patients consommateurs excessifs fortement dénutris, mais semble actuellement exceptionnelle. Le traitement en est la vitamine PP.

La myélinolyse centropontine se traduit par un syndrome pseudobulbaire associant des troubles de la phonation, de la déglutition et de la mobilité faciale. Ces troubles sont eux-mêmes associés à une démence et parfois à des troubles de la conscience. La lésion anatomique de l'affection est constituée par une disparition de la myéline dans la région centrale du pont. Il est intéressant de constater que cette affection a été décrite chez des personnes subissant une remontée brutale de la natrémie succédant à des hyponatrémies sévères (Sterns et coll., 1986). De tels phénomènes ne sont pas exceptionnels au cours de l'alcoolisme (cirrhose, troubles digestifs, syndrome des buveurs de bière…). Le risque de survenue de cette affection doit donc inciter à la prudence lors de la correction des hyponatrémies. Lorsqu'elle est constituée, il n'existe en revanche aucune thérapeutique et la régression est très lente.

Syndrome de Wernicke-Korsakoff

À l'opposé de ces maladies rares, l'encéphalopathie de Wernicke constitue une complication fréquente de l'intoxication alcoolique dont la gravité tient essentiellement à la survenue fréquente d'une encéphalopathie de Korsakoff à son décours. Pourtant, l'encéphalopathie de Wernicke peut être facilement guérie et mieux encore prévenue par administration de thiamine (vitamine B1).

La maladie décrite par Wernicke et Gayet à la fin du XIXe siècle associe la triade paralysies oculomotrices, troubles de la conscience, ataxie-hypertonie. Elle se caractérise par des lésions anatomopathologiques particulières : suffusions hémorragiques associées à une prolifération gliale et à une démyélinisation qui s'observent au niveau des structures entourant le 3e ventricule, les tubercules mamillaires et les noyaux oculomoteurs. Sous cette forme complète, l'affection est rare et son importance en termes de santé publique pourrait être considérée comme anecdotique.

Pourtant, des études anatomiques ont montré que les cliniciens sous-estimaient de façon très importante la fréquence de l'affection. Des lésions anatomopathologiques analogues à celles décrites au cours du syndrome de Wernicke ont été retrouvées avec une fréquence élevée au cours de l'autopsie de patients consommateurs excessifs, jusqu'à 12 % dans la série de Torvik ; or le diagnostic n'avait été porté *in vivo* que dans 20 % des cas (pour revue, Reuler et coll., 1985).

L'évolution spontanée de l'affection peut se faire vers la guérison, mais une séquelle fréquente est l'encéphalopathie de Korsakoff. Beaucoup d'auteurs relient d'ailleurs les deux affections. La reconnaissance précoce de l'encéphalopathie de Wernicke est donc très importante puisque la maladie peut être guérie ou prévenue par l'administration de thiamine. La carence en thiamine, en dehors d'une défaillance d'apport, peut également résulter d'un défaut d'absorption, ce qui implique de préférer l'apport parentéral même si une telle administration peut être responsable d'accidents allergiques.

Le syndrome de Korsakoff succède au syndrome de Wernicke ou survient de manière inopinée. Il est alors d'installation rapide. Il se caractérise par une altération massive mais isolée de la mémoire antérograde, avec en principe un maintien des autres fonctions cognitives. En fait, lors de tests psychométriques, un certain degré d'altération d'autres capacités cognitives n'est pas exceptionnel. De même, des troubles de la mémoire rétrograde et d'autres symptômes peuvent être observés : fausses reconnaissances, fabulation, troubles de l'humeur, apathie. Les lésions anatomiques du syndrome de Korsakoff sont spécifiques. Elles affectent principalement les tubercules mamillaires, l'hippocampe et le thalamus (Charness, 1993 ; Victor, 1993), bien qu'un certain degré d'atteinte corticale, notamment au niveau du cortex frontal, ait également été observé (Jacobson et Lishman, 1990). La régression des troubles de mémoire est possible en cas de sevrage mais elle est très lente. En pratique, de nombreux malades atteints de syndrome de Korsakoff souvent désocialisés et ne bénéficiant pas de structures de soins adaptées ont une évolution péjorative. Dans la série de Feuerlein et coll. (1994), la mortalité à 2 ans atteignait 40 %.

Troubles cognitifs

En dehors du syndrome de Korsakoff, il a été observé chez les patients consommateurs excessifs chroniques d'alcool des altérations cognitives de gravité variable (Lee et coll., 1979 ; Delin et Lee, 1992), dont l'organicité a pu être affirmée par la mise en évidence d'altérations cérébrales en imagerie (Samson et coll., 1986 ; Lyons et coll., 1998) ou lors de mesures des potentiels évoqués (Lille et coll.,1987 ; Eckardt et coll., 1996). Toutefois, il n'y a pas de corrélation étroite entre les altérations cognitives et les lésions observées en imagerie (Jernigan et coll., 1991 ; Mutzell, 1991). Les troubles cognitifs sont extrêmement fréquents puisqu'ils concernent plus de la moitié des personnes alcoolodépendantes (Francheschi et coll., 1984 ; Charness et coll., 1989), y compris des patients jeunes et exempts de toute autre pathologie (Dally et coll., 1988). On peut donc considérer que les troubles cognitifs constituent la complication la plus fréquente résultant de l'usage de l'alcool. Ces troubles portent essentiellement sur la mémoire à court terme, en particulier visuelle, mais aussi sur les capacités visuomotrices, les capacités d'abstraction, ainsi que sur des fonctions plus élaborées telles que la stratégie d'organisation des tâches (Giancola et coll., 1996).

Ces troubles ont des conséquences graves car ils contribuent à la désocialisation des patients ; ils peuvent rendre difficile le maintien d'une activité professionnelle, notamment lorsque celle-ci nécessite l'apprentissage de tâches nouvelles. Dans ce cas, l'expérience acquise ne peut plus compenser le déficit cognitif. De même, après arrêt de la consommation d'alcool, ces troubles cognitifs perturbent les efforts de réadaptation de la personne sevrée.

Cependant, ces altérations sont lentement résolutives (De Soto et coll., 1989). Plusieurs études ont montré une régression des troubles après plusieurs

mois de suivi (Brandt et coll., 1983 ; Reed et coll., 1992 ; Ollat et coll., 1996). Savoir si cette régression est totale est difficile à affirmer puisque les tests initiaux mesurés lors du sevrage sont eux-mêmes perturbés. Il serait, en pratique, très difficile de pouvoir disposer de tests antérieurs à la période d'alcoolisation pathologique. Toutefois cette réversion des troubles au sevrage est confirmée par les études réalisées en imagerie qui montrent que même les atrophies cérébrales observées chez les malades consommateurs excessifs sont réversibles.

Il est difficile de déterminer pour quel seuil d'alcoolisation ces troubles apparaissent. Toutefois, ils ont surtout été observés chez des personnes admettant une consommation supérieure à 60 g/j (Parsons et Nixon, 1998). Quelques études anciennes ont retrouvé une relation entre consommation d'alcool et diminution des performances cognitives (celles-ci restant toutefois dans les limites de la normale), et ceci même pour des consommations modérées (Parker et coll., 1983 ; Hannon et coll., 1983) ; cependant, ces études utilisaient une batterie de tests ultracourts et leurs résultats n'ont pas été reproduits ultérieurement, au moins chez des sujets jeunes (< 60 ans) (Hannon et coll., 1987 ; Delin et Lee, 1992). Rogers et coll. (1983) observent, chez des sujets âgés, une corrélation négative entre le débit sanguin cérébral et la consommation d'alcool, y compris pour des consommations de l'ordre de 20 g/j.

Origines des complications neurologiques

La diversité des complications neurologiques liées à la consommation d'alcool et le fait que ces complications surviennent le plus souvent indépendamment les unes des autres, et seulement chez certaines personnes suggèrent qu'il n'y a probablement pas un unique mécanisme en cause. De plus, l'analyse des données expérimentales est rendue difficile par le fait que les effets observés peuvent être la conséquence d'un apport unique, d'un apport répété ou d'un sevrage.

Effets cellulaires

De nombreux effets de l'alcool sur les neurones ont été mis en évidence au niveau cellulaire : l'alcool modifie la fluidité membranaire, cet effet étant compensé par des mécanismes homéostatiques qui rétablissent la rigidité initiale. En cas d'arrêt brutal de l'apport d'alcool, ces mécanismes perdurent pendant quelques jours, entraînant un excès de rigidité. On aurait ainsi une explication des effets initiaux de l'alcool (intoxication aiguë), puis de la tolérance et enfin du syndrome de sevrage (Beaugé et coll., 1990 ; Doyle et coll., 1990 ; Zérouga et Beaugé, 1992). Toutefois, d'autres mécanismes (de manière d'ailleurs non contradictoire) interviennent. L'alcool modifie l'activité de nombreux récepteurs (Crews et coll., 1996) : il agit principalement à la

fois comme un agoniste GABA (acide gamma-aminobutyrique) et comme un antagoniste NMDA (N-méthyl D-aspartate) (Kumari et Ticku, 2000). D'autres actions sur les voies dopaminergiques, sérotoninergiques (Heinz et coll., 1998), cholinergiques, enképhalinergiques (Lindholm et coll., 2000)… ont également été mises en évidence. Ceci suggère une faible spécificité des effets pouvant s'expliquer par la petite taille de la molécule d'éthanol qui ne constitue pas un ligand très spécifique.

Lésions anatomiques

Une modification de la morphologie cérébrale au cours de l'alcoolisme est connue de longue date (Golden et coll., 1981 ; Harper, 1998). Toutefois, l'hypothèse de la perte neuronale initialement évoquée est au moins partiellement contredite par de nombreuses données d'imagerie et d'anatomopathologie. Il existe une réduction de la matière blanche au niveau du cortex, du cervelet et du corps calleux, réduction qui s'accompagne d'une dilatation ventriculaire (De la Monte, 1988 ; Badsberg et Pakkenberg, 1993). Ces lésions sont largement réversibles. La pratique de scanners et d'IRM chez des malades consommateurs excessifs chroniques ayant cessé leur consommation de manière prolongée a permis de mettre en évidence une augmentation du volume de la matière blanche et de la densité cérébrale associée à une réduction de la taille des sillons et du 3e ventricule (Shear et coll., 1994 ; Sidorowicz et coll., 1994 ; Liu et coll., 2000). Ce phénomène a été confirmé expérimentalement chez le rat (Palencia et coll., 1995). Le mécanisme de cette réversibilité reste controversé, l'hypothèse d'une variation de l'hydratation cérébrale semblant contredite par certaines études (Mann et coll., 1993 ; Trabert et coll., 1995). Le rôle d'une atteinte de la myéline a également été proposé (Harper, 1998).

Cependant, des lésions anatomiques à type de perte neuronale, présumée irréversible, ont également été mises en évidence dans certaines régions de l'encéphale, principalement le cortex préfrontal, l'hypothalamus et le cervelet (Harper et coll., 1987 ; Kril et coll., 1997 ; Pfefferbaum et coll., 1998). L'atteinte de l'hippocampe, habituelle au cours de l'encéphalopathie de Korsakoff, a été reproduite expérimentalement (Walker et coll., 1980) et observée chez l'homme en dehors de ce syndrome par certains auteurs (Ibanez et coll., 1995 ; Harper, 1998) mais non par d'autres (Harding et coll., 1997). Ces lésions semblent particulièrement marquées chez les femmes (Hommer et coll., 2001), les personnes âgées (Pfefferbaum et coll., 1992, 1996) et au cours des cirrhoses (Barthauer et coll., 1992). Elles apparaissent pour des consommations élevées, bien que certains auteurs les aient signalées pour des consommations supérieures à 40 g/j et donc très proches des limites proposées par l'Organisation mondiale de la santé (Karhunen et coll., 1994). Toutefois, cette limite est contestée par d'autres (Dent et coll., 1997) pour lesquels ces lésions ne sont observées que pour des consommations beaucoup plus élevées

(Harper, 1998). Chez l'animal, les alcoolisations entraînent des lésions plus graves chez les jeunes que chez les adultes (Crews et coll., 2000).

Pour rendre compte de la variabilité des troubles cognitifs, qui selon les personnes peuvent aller de l'absence de toute anomalie jusqu'aux atteintes les plus graves, certains auteurs ont avancé l'idée d'un continuum dont le syndrome de Korsakoff serait la forme la plus grave et, par conséquent, la plus facile à diagnostiquer. Toutefois, cette théorie se heurte à un certain nombre d'écueils. Il n'existe pas de relations bien établies entre la durée de la consommation, l'importance de celle-ci et l'apparition des troubles neurologiques. Le rôle de la perte neuronale paraît limité et les lésions observées au cours du syndrome de Korsakoff sont essentiellement circonscrites à des zones cérébrales particulières (hippocampe, corps mamillaires et thalamus), alors que l'ensemble du cortex est peu altéré au cours de cette affection ; le mécanisme paraît donc différent des autres troubles cognitifs.

Carences nutritionnelles

Le rôle d'autres facteurs, en particulier nutritionnels, a été avancé ; ceci a justifié le recours aux vitamines, qui sont utilisées depuis longtemps pour traiter les malades consommateurs excessifs chroniques. Cependant, il semble que la seule carence vitaminique bien démontrée en dehors de l'exceptionnelle pellagre alcoolique soit celle qui affecte la thiamine au cours du syndrome de Wernicke-Korsakoff. Le rôle de cette carence objectivée par des dosages a été confirmé par l'efficacité de la thérapeutique par la thiamine (Tallasken et coll., 1992 ; Holzbach, 1996).

Toutefois, certaines particularités de cette carence vitaminique demeurent mal comprises. Ainsi, le béribéri est-il exceptionnel au cours de l'alcoolisme, alors qu'il constitue la manifestation typique des carences en vitamine B1 (Trunet et coll., 1979). Les syndromes de Wernicke d'autres origines, tels que ceux résultant des vomissements de la grossesse, ne se compliquent qu'exceptionnellement de syndrome de Korsakoff (Homewood et Bond, 1999). En revanche, la symptomatologie de la maladie paraît bien expliquée : le *turn over* de la thiamine est beaucoup plus important dans le cervelet (0,531 µg/g de tissu et par heure) et dans la protubérance (0,543 µg/g/h) que dans le cortex (0,153 µg/g/h) (Butterworth, 1989). La thiamine est un coenzyme de plusieurs enzymes intervenant dans le cycle de Krebs (Hazell et coll., 1998), en particulier de la transcétolase dont on connaît des variantes génétiques (Martin et coll.,1993, 1995). La maladie résulterait de la conjonction de deux facteurs, l'un génétique (une transcétolase de faible activité) et l'autre constitué par une carence vitaminique due à la consommation d'alcool. Cette carence, plutôt d'absorption que d'apport, expliquerait la meilleure efficacité de l'administration de thiamine par voie parentérale.

Le rôle d'autres carences en vitamines ou en métaux, en particulier en zinc, a été avancé mais sa démonstration n'est pas évidente jusqu'à présent.

Syndromes de sevrage non traités

Des lésions cérébrales durables pourraient également être la conséquence de syndromes de sevrage non traités, *via* un mécanisme d'excitotoxicité (Chandler et coll., 1993 ; Thomas et Morrisett, 2000). L'alcool est un antagoniste NMDA et il a été montré qu'il existait une hyperactivité des récepteurs NMDA au cours des syndromes de sevrage (Grant et coll., 1990 ; Tsai et coll., 1998a, 1998b). En clinique, les personnes ayant souffert de syndromes de sevrage répétés ont une fréquence plus élevée de crises d'épilepsie, lesquelles incriminent l'activation des récepteurs NMDA (Lechtenberg et Worner, 1991 ; Booth et Blow, 1993 ; Becker, 1994). Ces données soulignent l'importance de la prévention d'un syndrome de sevrage au cours du traitement de l'alcoolodépendance.

En conclusion, l'intoxication éthylique aiguë est la cause principale de la dangerosité sociale de l'alcool, liée principalement à son effet désinhibiteur. La dose seuil est imprécise, mais faible : une alcoolémie de 0,50 g/l (peut-être même inférieure) est considérée comme suffisante pour modifier le comportement. L'importance des dangers sociaux de l'alcool en termes de santé publique est probablement sous-estimée.

Il existe de multiples complications neurologiques liées à une consommation prolongée d'alcool. La dose quotidienne seuil et la durée de consommation entraînant une apparition de ces troubles sont imprécises. Toutefois, les niveaux de consommation seraient relativement élevés. La plus fréquente des complications neurologiques est l'atteinte des fonctions cognitives, la forme sévère étant le syndrome de Korsakoff. Ces troubles ont des conséquences sociales graves. Ils sont réversibles partiellement ou en totalité et incitent à une démarche thérapeutique volontariste. Leur mécanisme est complexe : toxicité propre de l'alcool, effets indirects (en particulier carence en thiamine), effet nocif des syndromes de sevrage non traités et répétés.

BIBLIOGRAPHIE

AJANI UA, CHRISTEN WG, MANSON JE, GLYNN RJ, SCHAUMBERG D et coll. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 1999, **9** : 172-177

ANONYME. Livre blanc sécurité routière, drogues licites ou illicites et médicaments. La Documentation française, Paris 1996a, 155-168

ANONYME. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Masson ed. Paris 1996b, 230-241

BADSBERG JENSEN G, PAKKENBERG B. Do alcoholics drink their neurons away ? *Lancet* 1993, **342** : 1201

BAKER KG, HARDING AJ, HALLIDAY GM, KRII JJ, HARPER CG. Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience* 1999, **91** : 429-438

BARTHAUER L, TARTER R, HIRSCH W, VAN THIEL D. Brain morphologic characteristics of cirrhotic alcoholics and cirrhotic nonalcoholics : an MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 982-985

BEAUGÉ F, AUFRÈRE G, NIEL E, ZÉROUGA M, LE BOURHIS B. Corrélats biophysiques membranaires de la tolérance et de la dépendance envers l'alcool. *Drug Alcohol Dependence* 1990, **25** : 57-65

BECKER HC. Positive relationship between the number of prior ethanol withdrawal episodes and the severity of subsequent withdrawal seizures. *Psychopharmacol* 1994, **116** : 26-32

BOOTH BM, BLOW FC. The kindling hypothesis : further evidence from a U.S. national study of alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 1993, **28** : 593-598

BRANDT J, BUTTERS N, RYAN C, BAYOG R. Cognitive loss and recovery in long-term alcohol abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 435-442

BUTTERWORTH RF. Effects of thiamine deficiency on brain metabolism : implications for the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 1989, **24** : 271-279

BUTTERWORTH RF. Pathophysiology of cerebellar dysfunction in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Can J Neurol Sci* 1993, **20** : S123-S126

CAVANAGH JB, HOLTON JL, NOLAN CC. Selective damage to the cerebellar vermis in chronic alcoholism : a contribution from neurotoxicology to an old problem of selective vulnerability. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997, **23** : 355-363

CHANDLER LJ, NEWSOM H, SUMNERS C, CREWS F. Chronic ethanol exposure potentiates NMDA excitotoxicity in cerebral cortical neurons. *J Neurochem*. 1993, **60** : 1578-1581

CHARNESS ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 2-11

CHARNESS ME, SIMON RP, GREENBERG DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989 : 442-454

CHO E, HANKINSON SE, WILLETT WC, STAMPFER MJ, SPIEGELMAN D et coll. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophtalmol* 2000, **118** : 681-688

CREWS FT, MORROW AL, CRISWELL H, BREESE G. Effects of ethanol on ion channels. *Int Rev Neurobiology* 1996, **39** : 283-367

CREWS FT, BRAUN CJ, HOPLIGHT B, SWITZER III RC, KNAPP DJ. Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1712-1723

DALLY S. Violence et consommation d'alcool. *In* : Médecine légale clinique. médecine et violences. DEBOUT ET DURIGON Eds Ellipse. Paris 1994, 171-180

DALLY S, DEPLUS S, DELVERT S, BUISINE A, HISPARD E, GIRRE C. Névrites optiques alcooliques infra-cliniques sans carences vitaminiques. *J Fr Ophtalmol* 1985, **8** : 345-348

DALLY S, LUFT A, PONSIN JC, GIRRE C, MAMO H, FOURNIER E. Abnormal pattern of cerebral blood flow distribution in young alcohol addicts. *Br J Addiction* 1988, **83** : 105-109

DEERY HA, LOVE AW. The effect of a moderate dose of alcohol on the traffic hazard perception profile of young drink-drivers. *Addiction* 1996, **91** : 815-827

DELIN CR, LEE TH. Drinking and the brain : current evidence. *Alcohol Alcohol* 1992, **27** : 117-126

DE LA MONTE SM. Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics. *Arch Neurol* 1988, **45** : 990

DEMANET JC, BONNYNS M, BLEIBERG H, STEVENS-ROCMANS C. Coma due to water intoxication in beer drinkers. *Lancet* 1971, **2** : 1115-1117

DENT OF, SULWAY MR, BROE GA, CREASEY H, KOS SC et coll. Alcohol consumption and cognitive performance in a random sample of Australian soldiers who served in the second world war. *BMJ* 1997, **314** : 1655-1657

DE SOTO C, O'DONNELL WE, DE SOTO JL. Long-term recovery in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1989, **13** : 693-697

DOYLE K, HOJNACKI J, CLUETTE-BROWN J. Ethanol-induced alterations in erythrocyte membrane phospholipid composition. *Am J Med Sci* 1990, **299** : 98-102

DUBUC I, DEFER G. Alcoolisme : syndrome de sevrage. *Rev Prat* 1996, **46** : 2021-2024

ECKARDT MJ, ROHRBAUGH JW, STAPLETON JM, DAVIS EZ, MARTIN PR, WEINGARTNER HJ. Attention-related brain potential and cognition in alcoholism-associated organic brain disorders. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 143-146

ESSARDAS DARYANANI H, SANTOLARIA FJ, GONZALEZ REIMERS E, JORGE A, BATISTA LOPEZ N et coll. Alcoholic withdrawal syndrome and seizures. *Alcohol Alcohol* 1994, **29** : 323-328

FEUERLEIN W, KÜFNER H, FLOHRSCHÜTZ T. Mortality in alcoholic patients given inpatient treatment. *Addiction* 1994, **89** : 841-849

FRANCESCHI M, TRUCI G, COMI G, LOZZA L, MARCHETTI P et coll. Cognitive deficits and their relationship to other neurological complications in chronic alcoholic patients. *J Neurol Neurosurg Psy* 1984, **47** : 1134-1137

GIANCOLA PR, ZEICHNER A, YARNELLJE, DICKSON K. Relation between executive functioning and the adverse consequences of alcohol use in social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1094-1098

GIRRE C, HIRSCHHORN M, BERTAUX L, PALOMBO S, FOURNIER PE. Comparison of performance of healthy volunteers given prazepam alone or combined with ethanol relation to drug plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 1991, **6** : 227-238

GOLDEN CJ, GRABER B, BLOSE I, BERG R, COFFMAN J, BLOCH S. Difference in brain densities between chronic alcoholic and normal control patients. *Science* 1981, **211** : 508-510

GOLNIK KC, SCHAIBLE ER. Folate-responsive optic neuropathy. *J Neuroophtalmol* 1994, **14** : 163-169

GRANT KA, VALVERIUS P, HUDSPITH M, TABAKOFF B. Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. *Eur J Pharmacol* 1990, **176** : 289-296

HALL W, ZADOR D. The alcohol withdawal syndrome. *Lancet* 1997, **349** : 1897-1900

HAMISH A, LOVE AW. The effect of moderate dose of alcohol on the traffic hazard perception profile of young drink-drivers. *Addiction* 1996, **91** : 815-827

HANNON R, DAY CL, BUTLER AM, LARSON AJ, CASEY MB. Alcohol consumption and cognitive functioning in college students. *J Stud Alcohol* 1983, **44** : 283-298

HANNON R, BUTLER CP, DAY CL, KHAN SA, QUITORIANO LA et coll. Social drinking and cognitive functioning in college students : a replication and reversibility study. *J Stud Alcohol* 1987, **48** : 502-506

HARDING AJ, WONG A, SVOBODA M, KRIL JJ, HALLIDAY GM. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus* 1997, **7** : 78-87

HARPER C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain ? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, **57** : 101-110

HARPER C, KRIL J, DALY J. Are we drinking our neurones away ? *Br Med J* 1987, **294** : 534-536

HAZELL AS, TODD KG, BUTTERWORTH RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998, **13** : 97-122

HEINZ A, RAGAN P, JONES DW, HOMMER D, WILLIAMS W et coll. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1544-1549

HOAKEN PNS, GIANCOLA PR, PIHL RO. Executive cognitive functions as mediators of alcohol-related aggression. *Alcohol Alcohol* 1998, **33** : 47-54

HOLZBACH E. Thiamine absorption in alcoholic delirium patients. *J Stud Alcohol* 1996, **57** : 581-584

HOMMER DW, MOMENAN R, KAISER E, RAWLINGS RR. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 198-204

HOMEWOOD J, BOND NW. Thiamin deficiency and Korsakoff's syndrome : failure to find memory impairements following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Alcohol* 1999, **19** : 75-84

IBANEZ J, HERRERO MT, INSAUSTI R, BELZUNEGUI T, TUNON T et coll. Chronic alcoholism decreases neuronal nuclear size in the human entorhinal cortex. *Neuroscience Letters* 1995, **183** : 71-74

JACOBSON RR, LISHMAN WA. Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome : a clinical and CT scan study. *Psychological Med* 1990, **20** : 63-75

JERNIGAN TL, BUTTERS N, DITRAGLIA G, SCHAFER K, SMITH T et coll. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 418-427

KARHUNEN PJ, ERKINJUNTI T, LAIPPALA P. Moderate alcohol consumption and loss of cerebellar Purkinje cells. *BMJ* 1994, **308** : 1663-1667

KOELEGA HS. Alcohol and vigilance performance : a review. *Psychopharmacol* 1995, **118** : 233-249

KRIL JJ, HALLIDAY GM, SVOBODA MD, CARTWRIGHT H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997, **79** : 983-998

KUMARI M, TICKU MK. Regulation of NMDA receptors by ethanol. *Progress Drug Res* 2000, **54** : 153-189

LAU MA, PIHL RO. Provocation, acute alcohol intoxication, cognitive performance, and aggression. *J Abnormal Psychol* 1995, **104** : 150-155

LECHTENBERG R, WORNER TM. Relative kindling effect of detoxification and non-detoxification admissions in alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1991, **26** : 221-225

LEE K, MOLLER L, HARDT F, HAUBEK A, JENSEN E. Alcohol-induced brain damage and liver damage in young males. *Lancet* 1979, **2** : 759-761

LILLE F, HAZEMANN P, EL MASSIOUI F, LESÈVRE N, DALLY S. Effect of chronic alcohol intake and short-term abstinence on early sensory EPs and late 'cognitive' ERPs. *In* : Current trends in event-related potential research. Elsevier science publishers, 1987 : 712-717

LINDHOLM S, PLOJ K, KRANCK J, NYLANDER I. Repeated ethanol administration induces short- and long-term changes in enkephalin and dynorphin tissue concentration in rat brain. *Alcohol* 2000, **22** : 165-171

LIU RSN, LEMIEUX L, SHORVON D, SISODIYA SM, DUNCAN JS. Association between brain size and abstinence from alcohol. *The lancet* 2000, **355** : 1969-1970

LYONS D, WHITLOW CT, SMITH HR, PORRINO LJ. Brain imaging fuctional consequences of ethanol in the central nervous system. *In* : Recent developments in alcoholism. GALANTER, ed. Plenum press New York, 1998, **14**

LYVERS MF, MALTZMAN I. Selective effects of alcohol on Wisconsin card sorting test performance. *Br J Addiction* 1991, **86** : 399-407

MANN K, MUNDLE G, LÄNGLE G, PETERSEN D. The reversibility of alcoholic brain damage is not due to rehydration : a CT study. *Addiction* 1993, **88** : 649-653

MARTIN PR, MCCOOL BA, SINGLETON CK. Genetic sensitivity to thiamine deficiency and development of alcoholic organic brain disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 31-37

MARTIN PR, MCCOOL BA, SINGLETON CK. Molecular genetics of transketolase in the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis* 1995, **10** : 45-55

MAYO-SMITH MF, BERNARD D. Late-onset seizures in alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 656-659

MURA P. Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. MURA P, ed. Elsevier Paris, 1999 : 6-19

MUTZELL S. Brain damage in alcoholics without neuropsychological impairment : a population study. *Ups J Med Sci* 1991, **96** : 129-140

NG SKC, HAUSER WA, BRUST JCM, SUSSER M. Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures. *N Engl J Med* 1988, **319** : 666-673

NICHOLSON ME, WANG M, AIRHIHENBUWA CO, MAHONEY BS, MANEY DW. Predicting alcohol impairment : perceived intoxication versus Bac. *Alcoholism Clin Exp Res* 1992, **16** : 747-750

OBISESAN TO, HIRSCH R, KOSOKO O, CARLSON L, PARROTT M. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developping age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc* 1998, **46** : 1-7

O'BOYLE DJ, BINNS AS, SUMNER JJ. On the efficacy of alcohol placebos in inducing feelings of intoxication. *Psychopharmacology* 1994, **115** : 229-236

OLLAT H, AUBIN HJ, BARRUCAND D, PAILLE F, PIROLLET P et coll. Cognitive dysfunction in alcohol withdrawal. *Eur Addict Res* 1996, **2** : 83-93

PALENCIA G, TEIXEIRA F, ORTIZ A, PEREZ R, SOTELO J. Reversibility of the alterations induced by chronic alcoholism and malnutrition in rats after alcohol withdrawal and proper nutrition. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 140-146

PARKER DA, PARKER ES, BRODY JA, SCHOENBERG R. Alcohol use and cognitive loss among employed men and women. *Am J Public Health* 1983, **73** : 521-526

PARSONS OA, NIXON SJO. Cognitive functioning in sober social drinkers : a review of the research since 1986. *J Stud Alcohol* 1998, **59** : 180-190

PETERSON JB, ROTHFLEISCH J, ZELAZO PD, PIHL RO. Acute alcohol intoxication and cognitive functioning. *J Stud Alcohol* 1990, **51** :114-122

PFEFFERBAUM A, LIM KO, ZIPURSKY RB, MATHALON DH, ROSENBLOOM MJ et coll. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics : a quantitative MRI Study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 1078-1089

PFEFFERBAUM A, LIM KO, DESMOND JE, SULLIVAN EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men : a magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 752-757

PFEFFERBAUM A, SULLIVAN EV, ROSENBLOOM MJ, MATHALON DH, LIM KO. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 905-910

REED RJ, GRANT I, ROURKE SB. Long-term abstinent alcoholics have normal memory. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 677-683

REULER JB, GIRARD DE, COONEY TG. Current concepts Werniche's encephalopathy. *N Engl J Med* 1985, **312** : 1035-1039

ROGERS RL, MEYER JS, SHAW TG, MORTEL KF. Reductions in regional cerebral blood flow associated with chronic consumption of alcohol. *J Am Geriatrics Soc* 1983, **31** : 540-543

ROQUELAURE Y, GARGASSON JF, KUPPER S, GIRRE C, HISPARD E, DALLY S. Alcohol consumption and visual contrast sensitivity. *Alcohol Alcohol* 1995, **30** : 681-685

SAMSON Y, BARON JC, FELINE A, BORIES J, CROUZEL C. Local cerebral glucose utilisation in chronic alcoholics : a positron tomographic study. *J Neurol Neurosurg Psy* 1986, **49** : 1165-1170

SANO M, WENDT PE, WIRSEN A, STENBERG G, RISBERG J, INGVAR DH. Acute effects of alcohol on regional cerebral blood flow in man. *J Stud Alcohol* 1993, **54** : 369-376

SHEAR PK, JERNIGAN TL, BUTTERS N. Volumetric magnetic resonance imaging quantification of longitudinal brain changes in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 172-176

SIDOROWICZ S, BEM Z, WASIK A, SASIADEK M. The reversibility of CT brain changes in alcohol dependence. *Psychiatr Pol* 1994, **28** : 93-99

SINGH CM, HEBERLEIN U. Genetic control of acute ethanol-induced behaviors in drosophila. *Alcohol Clin Exp Research* 2000, **24** : 1127-1136

STERNS RH, RIGGS JE, SCHOCHET SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986, **314** : 1535-1542

SULLIVAN EV, MARSH L, MATHALON DH, LIM KO, PFEFFERBAUM A. Relationship between alcohol withdrawal seizures and temporal lobe white matter volume deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 348-354

TALLAKSEN CM, BOHMER T, BELL H. Blood and serum thiamin and thiamin phosphate esters concentrations in patients with alcohol dependence syndrome before and after thiamin treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 320-325

THOMAS M, MORRISETT R. Dynamics of NMDAR-mediated neurotoxicity during chronic ethanol exposure and withdrawal. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 218-226

TRABERT W, BETZ T, NIEWALD M, HUBER G. Significant reversibility of alcoholic brain shrinkage within 3 weeks of abstinence. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **92** : 87-90

TRUNET P, BISMUTH C, MASQUET C, DALLY S, SARDA R. Néphropathie tubulaire aiguë au cours d'une hépatite alcoolique aiguë avec béribéri cardiaque. *Nouv Presse Med* 1979, **8** : 31-33

TSAI G, COYLE JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* 1998a, **49** : 173-184

TSAI G, RAGAN P, CHANG R, CHEN S, LINNOILA M, COYLE J. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998b, **155** : 726-732

VANDENBULCKE M, JANSSENS J. Acute axonal polyneuropathy in chronic alcoholism and malnutrition. *Acta Neurol Belg* 1999, **99** : 198-201

VICTOR M. Persistent altered mentation due to ethanol in neurologic complications of drug and alcohol abuse. *Neurologic clinics* 1993, **11** : 639-661

WALKER D, BARNES D, ZORNETZER S, HUNTER B, KUBANIS P. Neuronal loss in hippocampus induced by prolonged ethanol consumption in rats. *Science* 1980, **209** : 711-713

WEST R, WILDING J, FRENCH D, KEMP R, IRVING A. Effect of low and moderate doses of alcohol on driving hazard perception latency and driving speed. *Addiction* 1993, **88** : 527-532

WOHRLE JC, SPENGOS K, STEINKE W, GOEBEL HH, HENNERICI M. Alcohol-related acute axonal polyneuropathy : a differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1998, **55** : 1329-1334

ZÉROUGA M, BEAUGÉ F. Rat synaptic membrane fluidity parameters after intermittent exposures to ethanol in vivo. *Alcohol* 1992, **9** : 311-315

7

Exposition prénatale à l'alcool : données biologiques

L'alcool semble reconnu comme la plus nocive des formes de pollution intra-utérine transmises par le comportement maternel (Abel et Sokol, 1987 ; Ebrahim et coll., 1998). À l'occasion de toute consommation de boisson alcoolique pendant la grossesse, l'alcool traverse très facilement la barrière placentaire et sa concentration s'équilibre entre les compartiments maternel et fœtal, impliquant que la quantité d'alcool en contact avec les tissus du bébé est rapidement comparable à celle acquise par la mère.

En fonction de la quantité d'alcool absorbée, du stade de la grossesse, des capacités métaboliques de la mère, et selon la sensibilité individuelle du fœtus, laquelle est influencée par son propre patrimoine génétique, le retentissement d'une exposition prénatale à l'alcool sur le développement du bébé peut être très variable. La gravité des effets présente une sorte de continuum dont les manifestations les plus invalidantes sont constituées par le « *syndrome d'alcoolisation fœtale* » (SAF) qui associe des anomalies physiques, comme un retard de croissance et une dysmorphie craniofaciale, à des troubles neurocomportementaux se traduisant à long terme par un retard mental, un déficit de l'attention, des difficultés à l'exécution de tâches motrices fines, une altération des capacités d'apprentissage et de mémorisation, voire l'apparition de psychoses (Streissguth et coll., 1994 ; Famy et coll., 1998 ; Roebuck et coll., 1998 ; Astley et coll., 1999).

Bien qu'il soit établi qu'une forte imprégnation alcoolique conduise à des dommages graves et irréversibles, les effets d'une consommation faible à modérée ne sont pas clairement définis (Anonyme, 1997). Il apparaît toutefois que bon nombre de déficits intellectuels couramment rapportés dans les cas de SAF avéré ont été décrits en l'absence d'anomalies physiques chez des enfants dont la mère consommait pendant sa grossesse de l'alcool en quantité considérée comme modérée par les différents investigateurs (Jacobson et coll., 1994 ; Hunt et coll., 1995 ; Larroque et coll., 1995 ; Goldschmidt et coll., 1996).

Quoi qu'il en soit, l'essentiel des manifestations liées à l'alcoolisation maternelle sont principalement la résultante d'une atteinte du système nerveux central et des examens post mortem de même que des approches utilisant

l'imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence des anomalies structurales du cerveau telles qu'une atrophie du corps calleux, une hypoplasie cérébelleuse, une agénésie du vermis (partie médiane séparant les deux hémisphères du cervelet), ou une réduction de la taille des noyaux de la base, parmi lesquels le noyau caudé qui est fonctionnellement impliqué dans la motricité volontaire et certaines tâches cognitives (Clarren, 1986 ; Mattson et coll., 1994 ; Sowell et coll., 1996 ; Swayze et coll., 1997 ; Harris-Collazo et coll., 1998). Ainsi, l'alcool apparaît comme un agent tératogène pouvant entraver le développement normal du cerveau (Tze et Lee, 1975 ; Sampson et coll., 2000). À cet égard, il est intéressant de rappeler que différentes études ont souligné le fait que les effets tératogènes pouvaient apparaître à la suite d'un épisode unique de forte alcoolisation maternelle, et pas seulement en réponse à une situation d'intoxication chronique (Webster et coll., 1980, 1983 ; Bonthius et West, 1990 ; Goodlett et coll., 1997). Par ailleurs, si le cerveau apparaît comme un organe présentant des possibilités d'adaptation remarquables, sous-tendues en particulier par ce qu'il est convenu d'appeler la « plasticité cérébrale », ses capacités de réparation proprement dites sont faibles, en particulier du fait que les neurones ne peuvent pas se régénérer. Il en résulte que toute perturbation, même de courte durée, peut potentiellement retentir durablement sur les capacités fonctionnelles cérébrales d'un individu (Rodier et coll., 1994).

Influence de l'alcool sur le développement cérébral

Tandis que les études réalisées sur des modèles animaux font apparaître des malformations touchant différents organes, comme le cœur, les reins ou encore le squelette (Randall et Taylor, 1979) à la suite d'une exposition *in utero* à l'alcool, le profil développemental du cerveau en fait une cible préférentielle (figure 7.1). En effet, alors que le développement de tous les organes est susceptible d'être affecté par l'alcool, avec des différences notables selon la période d'exposition, le développement et la maturation du cerveau se poursuivent tout au long de la période gestationnelle et ne s'achèvent, chez l'homme, qu'au terme des deux premières années de vie. Par conséquent, une exposition à l'alcool, quel que soit le moment de survenue, peut être néfaste pour le système nerveux central.

Principales étapes du développement cérébral - Notion de périodes critiques

Le développement embryonnaire est sensiblement identique chez tous les vertébrés, avec des variations temporelles qui caractérisent les différentes espèces. Plusieurs phases gouvernent le développement cérébral. Dans l'espèce humaine, on peut, de manière approximative, associer les étapes majeures aux différents trimestres de la grossesse.

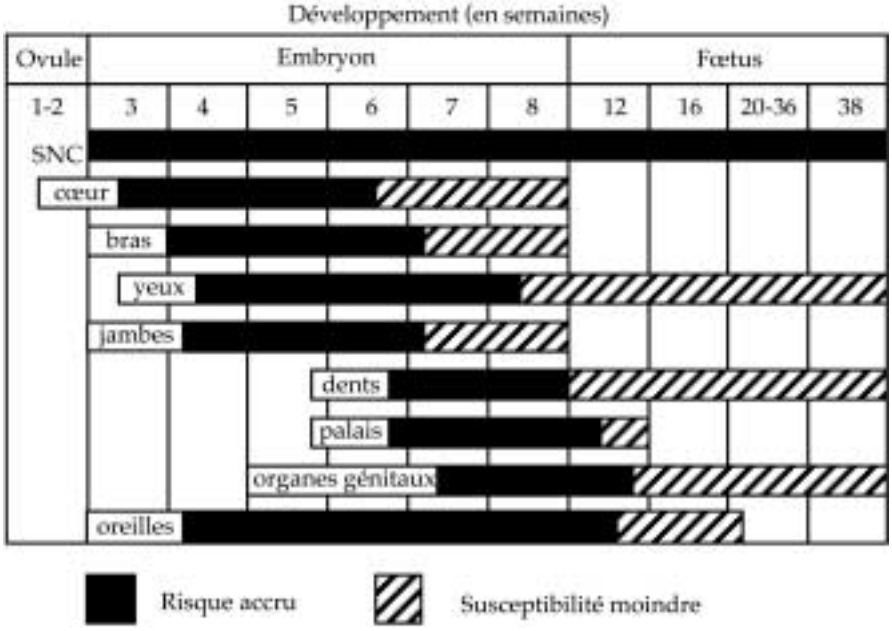


Figure 7.1 : Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondante aux effets d'une exposition à l'alcool

Le premier trimestre correspond à la phase d'organogenèse. La première ébauche du cerveau apparaît au cours de la troisième semaine et se traduit par la formation de la plaque neurale. Lors de la quatrième semaine, cette structure s'incurve pour donner naissance au tube neural et à la crête neurale. Les neurones sont formés par la multiplication intense de cellules précurseurs dans les zones qui bordent le tube neural. Il a été rapporté que la consommation d'alcool au cours de cette phase est susceptible de détruire les cellules de la crête neurale (Cartwright et Smith, 1995) et d'engendrer des malformations craniofaciales telles que celles qui ont été décrites à l'occasion d'un SAF (Ernhart et coll., 1987). De la même façon, l'intoxication à l'alcool de souris gestantes pendant cette période provoque chez la descendance des anomalies similaires à celles associées au SAF (Sulik et coll., 1981 ; Kotch et Sulik, 1992).

Le second trimestre correspond à la période de différenciation des diverses aires cérébrales. Jusqu'au quatrième mois, les neurones continuent à proliférer dans le cerveau primitif, après quoi ils vont migrer vers la périphérie, en particulier dans le cortex cérébral. Cette migration se fait le long de cellules guides, les cellules gliales radiaires, qui constituent un véritable rail pour diriger les neurones. Une exposition à l'alcool perturbe la prolifération et la migration des neurones. En particulier, il a été décrit des altérations morphologiques des cellules gliales radiaires susceptibles d'entraver la migration des

neurones et de conduire finalement à une mauvaise distribution des cellules (Miller, 1993 ; Miller et Robertson, 1993).

Le troisième trimestre est quant à lui représentatif d'une phase de croissance cérébrale intense, qui se traduit par une augmentation significative de la taille du cerveau. Les neurones grossissent et vont se différencier. C'est au cours de cette période que se développent les arborisations dendritiques et que se mettent en place les synapses nécessaires à la communication cellulaire. Par ailleurs, les astrocytes prolifèrent, de même que les oligodendrocytes à l'origine de la myéline qui viendra recouvrir d'une gaine les axones. À ce stade, et comme cela a été démontré chez le rat ou la souris, une exposition à l'alcool est capable d'engendrer une réduction de la synaptogenèse (Guerri, 1987 ; Yanni et Lindsley, 2000), une perte des neurones (Bonthius et West, 1991), une gliose réactionnelle, c'est-à-dire une multiplication des cellules gliales compensatoire à la réduction du nombre de neurones (Goodlett et coll., 1993) et enfin un retard de myélinisation (Lancaster et coll., 1984 ; Özer et coll., 2000).

Vulnérabilité régionale sélective

Les conséquences de l'alcool sur le développement du système nerveux central ne sont pas uniformes. Divers travaux font ressortir le fait que certaines régions cérébrales sont plus vulnérables aux effets toxiques de l'alcool, tandis qu'au sein d'une même région différentes populations cellulaires possèdent une sensibilité propre. Par ailleurs, il est à souligner qu'il existe une très bonne corrélation entre la vulnérabilité spécifique des différentes structures cérébrales et les déficits neurologiques consécutifs aux effets toxiques de l'alcool, lesquels traduisent les dysfonctionnements de ces structures.

Dans leur majorité, les études cliniques et expérimentales font apparaître que les régions cérébrales manifestant la plus grande sensibilité vis-à-vis de l'alcool sont le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet.

Le cortex cérébral chez les mammifères présente une structure laminaire formée de différentes couches et qui recouvre le cerveau. Un des rôles essentiels du cortex est de permettre l'analyse et la représentation des fonctions sensorielles et motrices qui sous-tendent la motricité volontaire, le langage, la perception, le raisonnement. C'est une structure particulièrement sensible aux perturbations de l'environnement au cours de son développement. Une exposition *in utero* à l'alcool peut réduire la masse corticale de 13 %, tandis que le nombre de neurones diminuerait parallèlement de 35 % dans le cortex moteur et le cortex somatosensoriel (Miller, 1992). Comme cela a été évoqué précédemment, l'organisation du cortex est fortement perturbée par les effets néfastes de l'alcool sur la prolifération et la migration des cellules neuronales, ceci ayant été confirmé par des autopsies réalisées sur le cerveau d'enfants atteints de SAF (Clarren et coll., 1978). Ainsi, on conçoit aisément que les altérations de l'architecture corticale engendrées par une exposition prénatale

à l'alcool puissent avoir des répercussions à long terme sur le comportement de l'individu.

L'hippocampe est une structure appartenant au système limbique. Il est le siège de processus d'apprentissage et de mémorisation. Des études menées chez le rat ont montré qu'une exposition prénatale chronique aux doses modérées d'alcool réduit définitivement le nombre de neurones formant les cellules pyramidales dans la zone CA1 de l'hippocampe (Barnes et Walker, 1981) et diminue leur activité fonctionnelle (Bellinger et coll., 1999). Ces altérations de la structure hippocampique ont été associées à des perturbations des capacités d'apprentissage. À cet égard, la neurotransmission glutamatergique représente une des composantes neurochimiques essentielles dans le développement de l'hippocampe, de même que dans la consolidation des processus mnésiques (McDonald et Johnston, 1990). Or, il se trouve que l'éthanol déprime la libération du glutamate dans l'hippocampe fœtal et réduit de manière persistante la capacité de liaison du neurotransmetteur dans la région CA1 (Reynolds et Brien, 1994 ; Farr et coll., 1988). Il en résulte que certains déficits fonctionnels touchant à la mémoire et à l'apprentissage observés chez les enfants exposés à l'alcool *in utero* pourraient s'expliquer en partie par des dysfonctionnements du système glutamatergique dans l'hippocampe.

Le cervelet participe aux fonctions motrices comme l'équilibre, le contrôle de la posture, le tonus musculaire. Il est également impliqué dans certaines fonctions cognitives telles que l'attention. Cette structure est facilement affectée par une exposition prénatale à l'alcool. Différentes études cliniques ont rapporté une réduction de la taille du cervelet et des anomalies de sa constitution chez les enfants dont la mère consommait de l'alcool pendant sa grossesse (Riikonen, 1994 ; Mattson et Riley, 1996 ; Harris-Collazo et coll., 1998). Une autre étude a mis en évidence la forte prépondérance d'une hypotrophie du vermis chez ces enfants (Sowell et coll., 1996). Bien que le rôle fonctionnel de cette structure cérébelleuse ne soit pas clairement défini, ce type d'anomalie a été rapproché des perturbations de l'équilibre rencontrées chez les enfants atteints de SAF. D'autres travaux se sont intéressés à la cause de la taille réduite du cervelet sous l'influence d'une dose unique d'alcool reçue au cours de la période de croissance active du cerveau (Goodlett et coll., 1990). Les résultats suggèrent que la raison principale serait une perte massive des cellules de Purkinje, lesquelles sont particulièrement sensibles à l'alcool au cours de leur phase de différenciation (Marcussen et coll., 1994).

Principaux mécanismes d'action de l'alcool en période prénatale

La gravité des handicaps liés aux répercussions de l'alcoolisation maternelle a généré de nombreux travaux afin de mettre au jour les différents modes d'action de l'alcool sur le développement des embryons et des fœtus.

Cependant, une exposition à l'alcool au cours de la vie prénatale exerce une grande diversité d'effets toxiques, suggérant que des mécanismes très variés peuvent intervenir au niveau cellulaire. Par ailleurs, les effets de l'alcool varient de manière notable, non seulement en fonction de la concentration en alcool à laquelle l'individu peut être soumis, mais également en fonction de la période d'exposition. Par exemple, si l'embryon est exposé au cours de la phase précoce du développement, au moment où les cellules se divisent activement, l'alcool perturbe la prolifération cellulaire et, de ce fait, réduit le nombre de cellules normalement générées au cours de cette période. Si l'exposition est plus tardive, quand les cellules se différencient et deviennent spécialisées, certaines d'entre elles, en particulier les plus fragiles, seront détruites de manière sélective par l'alcool (Diamond et Gordon, 1997 ; Maier et coll., 1999). Afin d'approcher au mieux les processus physiopathologiques impliqués et dans l'espoir de développer de nouveaux outils thérapeutiques, différents modèles d'étude ont été utilisés.

En dehors des informations recueillies grâce aux examens cliniques, de nombreux travaux font appel aux modèles animaux pour des études réalisées soit *in vivo* sur des individus vivants, soit *in vitro* sur des modèles cellulaires ou tissulaires en culture. Dans ce cas, le manipulateur est capable de contrôler les différents paramètres d'exposition : dose, durée, période de traitement, tout comme les autres variables environnementales et les apports nutritionnels. Les travaux sur l'animal vivant ont montré que la plupart des caractéristiques du SAF, incluant la dysmorphie craniofaciale et les anomalies structurales du cerveau peuvent être reproduites sous l'influence de l'alcool dans différentes espèces (rat, souris, poulet, singe). En fonction des caractéristiques propres de chacune d'elles, voire au sein des différentes souches, les résultats doivent être interprétés avec beaucoup de précaution. Toutefois, la grande majorité des modèles utilisés fait appel aux rongeurs, rat et souris, qui sont génétiquement très proches de l'homme et pour lesquels les processus biochimiques intervenant sont théoriquement transposables à l'espèce humaine. Les techniques d'élevage actuellement disponibles ont également permis de développer des souches particulières pour lesquelles les individus sont tous identiques sur le plan génétique, ce qui permet de s'affranchir de la variabilité individuelle qui peut venir entraver l'interprétation des résultats. De la même façon, il a été créé des lignées qui présentent une prédisposition à développer certaines malformations en réponse à une exposition à l'alcool (souris C57BL/6J par exemple, qui développent des malformations craniofaciales). D'autres outils performants sont également apparus qui permettent de déléter un gène (souris knock-out) ou au contraire de faire exprimer un gène spécifique par insertion dans l'ADN (souris transgéniques).

Concernant les régimes d'exposition et les modes d'administration, les protocoles sont très variables en fonction des auteurs (Costa et coll., 2000 ; Hannigan et Berman, 2000). Le modèle le plus répandu consiste à faire ingérer quotidiennement à la mère un régime liquide contenant 3 % à 7 % d'éthanol.

Ceci se traduit alors par une concentration d'alcool dans le sang qui varie entre 32 et 146 mg/dl (soit 6 à 30 mM). Selon les études, le traitement peut être donné de manière transitoire pendant une période précise de la gestation, correspondant par exemple au premier trimestre de grossesse dans l'espèce humaine (soit entre le 5e et le 11e jour chez le rat). D'autres auteurs, pour reproduire les effets d'une intoxication aiguë, donnent l'éthanol en dose unique par gavage gastrique (6 g/kg). D'autres enfin administrent l'agent pharmacologique directement à la progéniture pour étudier les effets de l'alcool en période néonatale (rats nouveau-nés).

Les cultures de cellules permettent des manipulations fines et des analyses de mécanismes moléculaires au niveau de types cellulaires sélectionnés, comme les neurones d'une région cérébrale spécifique. De la même façon, des embryons de rat ou de souris peuvent se développer en culture et permettre ainsi un accès pour des études mécanistiques.

Mécanismes relatifs à la dysmorphie craniofaciale

Les anomalies de la crête neurale consécutives à une exposition précoce à l'alcool pourraient résulter d'une augmentation de la fluidité membranaire susceptible de perturber des éléments membranaires comme les récepteurs ou les canaux ioniques (Chen et coll., 1996 ; Costa et coll., 2000).

Il a été démontré que l'alcool inhibe l'expression du gène homéobox *msx-2* chez la souris. Ce gène code pour une protéine normalement présente dans les cellules migratoires et post-migratoires de la crête neurale et apparaît comme un régulateur de la différenciation des ostéoblastes et des myoblastes (Rifas et coll., 1997). Toutefois, il n'est pas clairement établi si la réduction de l'expression du gène *msx-2* est la cause ou la conséquence d'un développement embryonnaire anormal.

Induction par l'alcool d'une mort cellulaire par apoptose

L'apoptose est un mécanisme de mort organisée qui, par l'activation de toute une cascade de gènes, permet l'autodestruction de cellules en surnombre et joue un rôle déterminant au cours du développement normal de l'organisme (Oppenheim, 1991). Toutefois, ce programme de mort cellulaire qui s'apparente au suicide des cellules peut être stimulé en situation de stress ou en présence d'agents toxiques tels que l'alcool (Bredensen, 1995). La mort par apoptose conduit finalement à la fragmentation de l'ADN génomique et la cellule se désagrège pour former des corps apoptotiques qui seront phagocytés sans réaction inflammatoire.

Dans le cervelet de fœtus de rat, il a été mis en évidence une induction par l'éthanol de gènes qui favorisent l'apoptose, tels que *bax* (Moore et coll.,

1999), tandis que la surexpression de la protéine aux propriétés anti-apoptotiques, Bcl-2, chez les souris transgéniques protège des effets neurotoxiques de l'alcool (Heaton et coll., 1999). L'apoptose a également été incriminée dans l'élimination inappropriée de cellules de la crête neurale au cours d'une exposition précoce à l'alcool (Cartwright et coll., 1998).

Dans un article récent, Ikonomidou et coll. (2000) ont montré qu'une exposition à l'alcool au cours de la période de synaptogenèse chez le rat provoque une mort cellulaire par apoptose dans différents territoires cérébraux. Les auteurs ont montré que ces effets seraient la conséquence d'un bloquage des récepteurs glutamatergique de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) couplé à une suractivation des récepteurs du GABA (acide (-amino-butyrique). Ces résultats sont à rapprocher d'une autre étude qui avait mis en évidence que l'éthanol est capable de s'opposer aux effets neurotrophiques qu'exerce normalement le glutamate, en provoquant une inhibition des récepteurs NMDA (Bahve et Hoffman, 1997). Enfin, ces observations ne sont pas sans conséquences cliniques, car des substances potentialisatrices de l'activité GABAergique comme les benzodiazépines sont couramment utilisées en médecine néonatale.

Interaction avec les facteurs de croissance et de différenciation

Un certain nombre de facteurs de croissance contrôlent la prolifération et la survie des cellules au cours des diverses phases du développement embryonnaire (Henderson, 1996). Différents travaux de recherche expérimentale ont montré qu'une exposition prénatale à l'alcool interfère avec la production ou la fonction de certains de ces facteurs (Resnicoff et coll., 1996 ; Luo et Miller, 1998 ; Heaton et coll., 2000). L'alcool pourrait intervenir à trois niveaux différents : la production de l'agent neurotrophique, l'expression de ses récepteurs spécifiques ou la transduction du message.

Pour que les cellules puissent accéder au stade de la division cellulaire, l'action des IGFs (*insulin-like growth factors*) est en général requise. Cependant, en présence d'alcool, l'IGF-I se fixe sur ses récepteurs membranaires mais n'est plus capable de stimuler la prolifération cellulaire (Resnicoff et coll., 1996). L'utilisation de souris chez lesquelles les récepteurs d'IGF-I ont été invalidés a permis de montrer que, dans ces conditions, la croissance intra-utérine était sévèrement compromise. D'un autre côté, IGF-I favorise la survie de cellules différenciées et peut prévenir l'apoptose dans différents types cellulaires comme les cellules granulaires du cervelet. Il a été démontré que l'alcool s'oppose à de tels effets protecteurs (Zhang et coll., 1998). De la même manière, l'addition de NGF (*nerve growth factor*), BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) GDNF (*glial-derived neurotrophic factor*) ou bFGF (*basic fibroblast growth factor*) protège les cultures de différents types cellulaires des effets toxiques de l'alcool (Luo et coll., 1997 ; Bradley et coll., 1999 ; McAlhany et coll., 2000).

Déficit en acide rétinoïque

Les rétinoïdes font partie d'un groupe de substances naturelles comme la vitamine A (rétinol) ou synthétiques, et de nombreuses études ont fait le lien entre l'exposition à l'éthanol et la vitamine A ou son métabolite, l'acide rétinoïque (Pullarkat, 1991 ; Zachman et Grummer, 1998). L'acide rétinoïque apparaît comme un élément essentiel dans le contrôle du développement des vertébrés (Hoffman et Eichele, 1993) Après interaction avec des récepteurs nucléaires (*RARs ou retinoic acid receptors*), il joue le rôle de facteur de transcription en se fixant sur une séquence spécifique de l'ADN et module ainsi l'expression de plus de 200 gènes, en particulier impliqués dans l'embryogenèse et la différenciation (Kastner et coll., 1994).

Le déficit en acide rétinoïque ou des anomalies au niveau de ses récepteurs provoquent la mort par apoptose des cellules de la crête neurale et conduisent à terme à une dysmorphie craniofaciale (Dickman et coll., 1997). Il a été proposé que les malformations craniofaciales associées au SAF étaient, au moins partiellement, le résultat d'une baisse de la disponibilité en acide rétinoïque au cours de l'organogenèse. De plus, il a été montré qu'une exposition prénatale précoce à l'alcool était susceptible de réduire la production d'acide rétinoïque (Deltour et coll., 1996). Enfin, il a été rapporté dans les cultures de neuroblastome et d'embryons de caille que l'acide rétinoïque et l'éthanol bloquent mutuellement leurs effets (Twal et Zile, 1997).

La synthèse d'acide rétinoïque à partir de la vitamine A est catalysée par l'alcool déshydrogénase de classe IV, enzyme qui serait inhibée de manière compétitive par l'alcool. Chez le fœtus exposé à l'alcool, ceci provoquerait une réduction significative de la production d'acide rétinoïque et aurait pour conséquence d'altérer le développement (Duester, 1991).

Perturbations des molécules d'adhésion

Les molécules d'adhésion permettent la migration correcte des cellules au cours du développement et régulent le développement des prolongements cellulaires qui serviront à la communication synaptique. Un défaut de ce type de molécules, notamment celle appelée L1, a été associé à un développement aberrant du cerveau et à des déficits neurologiques persistants (Wong et coll., 1995).

Des études sur cultures cellulaires ont montré que de faibles quantités d'alcool interfèrent avec les propriétés des molécules d'adhésion L1 et N-CAM, empêchant ainsi la formation de certains réseaux neuronaux (Charness et coll., 1994).

Actions sur les systèmes de neurotransmission

Les dysfonctionnements cérébraux observés à la suite d'une exposition prénatale à l'alcool peuvent aussi être le reflet de l'action de l'éthanol sur le

développement des différents systèmes qui gouvernent la neurotransmission. En effet, la plupart des neuromédiateurs, de même que les facteurs intracellulaires dont les taux sont régulés par la signalisation transmembranaire (AMP cyclique, Ca^{2+}...) jouent un rôle trophique primordial au cours du développement cérébral et toute perturbation de ces systèmes peut avoir des répercussions à long terme (Druse, 1992).

De nombreuses études sont en faveur d'une altération des processus neurotransmetteurs et neuromodulateurs dans le cerveau des individus exposés à l'alcool *in utero*. Ainsi, une exposition prénatale à l'alcool diminue les concentrations de la plupart des neurotransmetteurs, réduit le nombre de récepteurs et altère les sites de recapture (Druse, 1992). L'alcool modifie également les capacités fonctionnelles des canaux ioniques associés à certains récepteurs et perturbe les systèmes de transduction de la signalisation cellulaire, comme par exemple les protéines G ou l'adénylate cyclase (Davis-Cox et coll., 1996).

En dehors du système sérotoninergique qui participe de manière importante au développement embryonnaire et semble très affecté par l'alcool (Druse et coll., 1991 ; Druse 1992), une attention particulière a été dévolue aux systèmes glutamatergique et GABAergique qui correspondent respectivement aux systèmes excitateur et inhibiteur les plus répandus dans le système nerveux central. D'une manière générale, les études semblent montrer qu'une exposition aiguë du fœtus tendrait à déplacer la balance de la neurotransmission en faveur de l'inhibition, avec une dépression du système médié par le glutamate au profit du système gouverné par le GABA. L'alcoolisation chronique entraînerait une compensation négative du système GABAergique et positive du système glutamatergique qui ne s'exprime pas en raison de l'exposition continue à l'alcool (Costa et coll., 2000).

Au cours du développement cérébral, un des sous-types de récepteurs pour le glutamate, le récepteur NMDA, régule la formation et la stabilisation de nouvelles synapses (Constantine-Paton, 1994). Étant donné que l'alcool est connu pour interférer avec les récepteurs NMDA, où il agirait en qualité d'antagoniste, une exposition à l'alcool pendant la période de formation des synapses peut engendrer des troubles de la communication cellulaire, à l'origine d'effets à long terme. Contrairement à l'augmentation cérébrale du nombre de sites récepteurs NMDA enregistrée à la suite d'une exposition chronique à l'alcool chez l'animal adulte (Trevisan et coll., 1994), une exposition prénatale provoque une diminution de la quantité de récepteurs, associée à une réduction de leur activité fonctionnelle (Abdollah et Brien, 1995 ; Hughes et coll., 1998). Toutefois, dans les conditions de sevrage répété qui apparaissent consécutivement à de fortes alcoolisations occasionnelles de la mère, les systèmes GABAergique et glutamatergique se trouvent brutalement déséquilibrés. Le nombre de récepteurs NMDA augmente de manière significative, parallèlement à une libération de glutamate dans le cerveau de la progéniture, un phénomène à l'origine d'une hyperactivité cérébrale transitoire responsable d'effets neurotoxiques (Thomas et coll., 1997, 1998). Par

ailleurs, une consommation élevée d'alcool pendant la grossesse peut induire des spasmes des vaisseaux ombilicaux qui vont secondairement engendrer une hypoxie/ischémie cérébrale chez le fœtus (Mukherjee et Hodgen, 1982 ; Altura et coll., 1983). Dans ces conditions, le cerveau est le siège d'une libération massive de glutamate susceptible de détruire certains neurones (processus d'excitotoxicité).

Des altérations du développement des récepteurs GABAergiques sous l'influence de l'alcool ont également été documentées. Une étude réalisée chez le cobaye exposé à l'alcool *in utero* (concentration sanguine de la mère correspondant à 50 mM) a mis en évidence une augmentation du nombre de sites de liaison pour les benzodiazépines qui sont couplés aux récepteurs du GABA (Bailey et coll., 1999). Dans le cervelet de rat, une exposition prénatale à l'alcool aurait pour effet de diminuer la modulation des récepteurs GABAergiques par les benzodiazépines, alors que l'inverse a été observé dans l'hippocampe, suggérant des variations régionales (Allan et coll., 1998). Enfin, une étude électrophysiologique a révélé que la réponse des neurones corticaux à l'application de GABA était augmentée dans le cerveau de rats adultes dont la mère avait été traitée à l'alcool pendant le dernier tiers de la gestation (Janiri et coll., 1994).

Stress oxydant

Les espèces réactives de l'oxygène (ou radicaux libres) sont produites au cours du métabolisme de l'alcool. De nombreux arguments sont en faveur de la participation de ces composés dans les effets tératogènes de l'alcool, tant au niveau du système nerveux central qu'au niveau des anomalies craniofaciales décrites dans le SAF (Henderson et coll., 1995 ; Chen et Sulik, 1996 ; Beal, 1997). Les effets délétères du stress oxydant sur la cellule peuvent se manifester par des perturbations de la structure et de la fonction des membranes biologiques (processus de peroxydation lipidique), des altérations des protéines ou encore une dégradation de l'ADN, l'ensemble de ces phénomènes pouvant conduire à la mort des cellules.

Dans le contexte d'une exposition *in utero*, le fœtus est particulièrement sensible au stress oxydant (Henderson et coll., 1999). Il possède beaucoup de cellules en réplication et en phase de différenciation, ce qui nécessite une dépense énergétique élevée, à l'origine de flux d'électrons qui génèrent des radicaux libres en grande quantité. De plus, le tissu fœtal est riche en cofacteurs nécessaires à la formation des radicaux libres, comme le fer et le cuivre, mais pauvre en systèmes enzymatiques ou non enzymatiques permettant la détoxification des cellules.

Les effets d'un stress oxydant ont été démontrés à la suite d'une exposition à l'alcool dans différents types de cellules fœtales : cultures d'hippocampe, d'hépatocytes, cellules de la crête neurale… où il a été mis en évidence une génération accrue d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène, ainsi

qu'un effondrement du glutathion réduit dans les mitochondries (Davis et coll., 1990 ; Devi et coll., 1993 ; Mitchell et coll., 1999). L'alcool endommage les mitochondries, un processus directement lié à la production d'un excès de radicaux libres (Chen et Sulik, 1996).

Les antioxydants, comme la vitamine C, la vitamine E ou le glutathion sont des molécules capables de neutraliser les radicaux libres. Différents travaux ont souligné l'effet bénéfique de ces substances au cours d'une exposition prénatale à l'alcool *in vivo* ou *in vitro* (Reyes et Ott, 1996 ; Mitchell et coll., 1999).

Résumé des principaux mécanismes

L'alcool auquel peut être exposé le fœtus est capable de compromettre le développement cérébral au travers de différents mécanismes susceptibles d'agir sur des cibles cellulaires très variées. La figure 7.2 tente de résumer les principaux mécanismes d'action mis en lumière par l'abondante littérature scientifique consacrée à ce sujet.

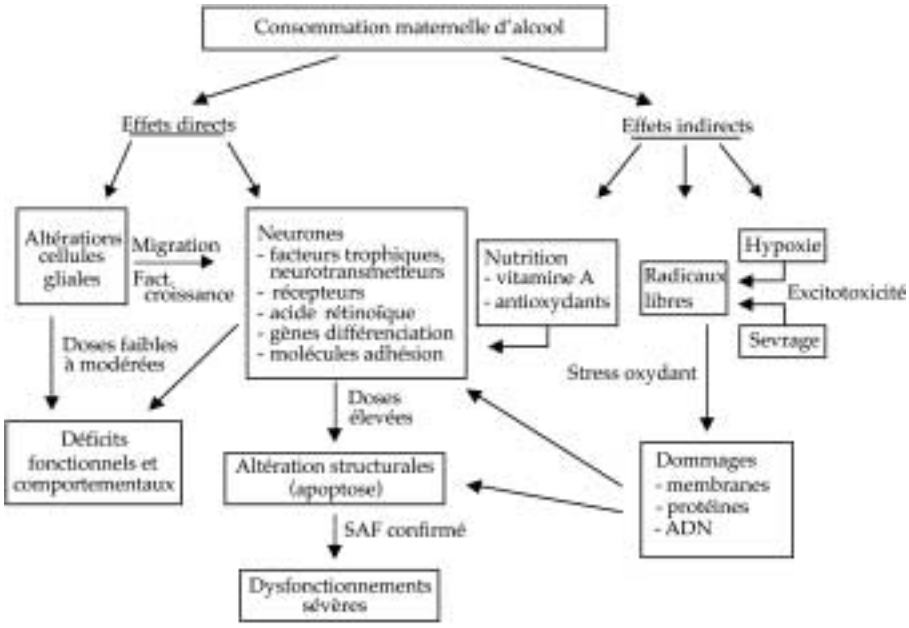


Figure 7.2 : Conséquences d'une exposition à l'alcool *in utero* sur le développement cérébral

L'alcool semble exercer des effets tératogènes directs au cours de l'embryogenèse cérébrale par une déplétion des supports neurotrophiques nécessaires au développement normal. Cette action est réalisée au travers des différents

facteurs qui régulent la croissance et la différenciation des cellules nerveuses et par un effet sur les molécules d'adhésion impliquées dans la migration cellulaire. Parallèlement, l'alcool altère les cellules gliales qui servent de guides pour la migration des neurones et leur fournissent des facteurs de croissance. La réduction des facteurs trophiques, couplée à la diminution de leurs capacités fonctionnelles en réponse à l'altération des systèmes récepteurs, est susceptible de se produire pour des doses d'alcool qualifiées de faibles à modérées et participerait à l'apparition de déficits neurologiques en absence d'altérations morphologiques visibles.

Pour des concentrations en alcool plus élevées, des destructions cellulaires dans lesquelles intervient l'apoptose vont conduire aux perturbations importantes de l'architecture cérébrale et à l'apparition des malformations craniofaciales caractéristiques d'un SAF avéré, ceci s'accompagnant de handicaps fonctionnels sévères.

Tous ces phénomènes se trouvent exacerbés par les effets indirects de l'alcool qui interviennent à différents niveaux. Une partie des actions délétères de l'alcool a été attribuée à la génération de radicaux libres qui sont susceptibles d'attaquer les composantes biologiques (phospholipides membranaires, protéines, ADN). De tels dommages se répercutant sur les propriétés des membranes cellulaires, ils affectent les récepteurs présents au niveau membranaire. Parallèlement, les modifications du comportement maternel liées à la consommation de boissons alcooliques pourra entraîner d'éventuelles perturbations du statut nutritionnel qui, à leur tour, vont influencer le développement cérébral du fœtus. Enfin, les modifications fonctionnelles des vaisseaux ombilicaux sous l'influence de concentrations élevées en l'alcool peuvent réduire l'apport en oxygène au fœtus, provoquant l'apparition d'épisodes d'hypoxie/ischémie qui vont favoriser la libération de glutamate. Cet agent excitateur, lorsqu'il s'accumule dans certains territoires cérébraux, exerce des effets neurotoxiques. De la même façon, les fortes consommations d'alcool occasionnelles induisent des épisodes répétés de sevrage, lesquels engendrent la libération excessive de glutamate et la mobilisation de récepteurs NMDA dont la suractivation participe au syndrome d'hyperactivité et à l'apparition de lésions cérébrales, principalement dans des régions riches en terminaisons glutamatergiques telles que l'hippocampe.

Influence de l'alcool sur les fonctions hormonales

L'exposition prénatale à l'alcool peut affecter le système endocrinien du fœtus et ainsi altérer le fonctionnement de nombreux organes. L'impact de l'alcool varie en fonction du temps, étant donné que l'activité des systèmes hormonaux chez la mère et le fœtus, de même que leurs interrelations, évoluent

considérablement au cours de la grossesse. Par exemple, le transfert des hormones maternelles au fœtus de même que la production hormonale placentaire revêtent une importance capitale au début de la grossesse, alors que par la suite le système endocrinien du fœtus se développe et devient prépondérant dans la régulation du développement de l'individu. L'alcool est susceptible d'interférer avec les fonctions hormonales par une action sur la production et la sécrétion des hormones, leur distribution et leur élimination. Enfin, l'alcool peut agir sur les protéines de liaison des hormones. À la fois chez la mère et le fœtus, l'alcool est capable de perturber le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique qui gouverne les fonctions sexuelles et reproductrices, de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui contrôle les réponses au stress et de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien régulant le métabolisme. Par ailleurs, une exposition à l'alcool peut entraver l'action de l'hormone de croissance (Thadani et Schanberg, 1979 ; Adler, 1992) ou encore des IGFs évoqués précédemment, principalement de l'IGF-I qui, produit par le foie, agit sur le cerveau pour assurer la coordination entre la croissance physique et le développement du système reproducteur (Hiney et coll., 1991 ; Singh et coll., 1996).

Au cours de la gestation, l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique participe au développement du système reproducteur et influence également celui du système nerveux central ; en particulier, les hormones sexuelles régulent le développement des zones cérébrales qui présentent un dimorphisme sexuel, comme le noyau de l'aire préoptique du thalamus qui est beaucoup plus développé chez le mâle que chez la femelle et jouerait un rôle prépondérant dans les comportements sexuels et maternels (Arnold et Gorski, 1984).

Les travaux menés sur des modèles animaux ont révélé qu'une exposition prénatale à l'alcool pouvait affecter durablement le développement sexuel, avec une altération de la formation du tractus urogénital (Weinberg, 1993 ; McGivern et Riley, 1993). À cet égard, il a été démontré chez le fœtus de rat que l'alcool diminue le nombre de cellules testiculaires produisant la testostérone et perturbe le fonctionnement des enzymes à l'origine de la production de cette hormone. À la naissance, les animaux mâles préalablement exposés à l'alcool présentent un déficit des taux cérébraux de dihydrotestostérone et des taux sanguins de testostérone. Enfin, à l'âge adulte, les rats révèlent à la suite d'une exposition précoce à l'alcool une réduction significative du poids des testicules et de la prostate, ainsi qu'une diminution des taux de testostérone et d'hormone lutéinisante (LH) qui est libérée par l'hypophyse afin de stimuler la formation testiculaire de testostérone. La plus faible production de testostérone en réponse à l'alcool est susceptible de retentir sur le développement de structures cérébrales sensibles et pourrait rendre compte d'anomalies rapportées dans le comportement sexuel et sexué des animaux exposés à l'alcool *in utero* (Udani et coll., 1985 ; McGivern et Riley, 1993). Ainsi, la majorité des résultats suggère qu'au moins chez le rat une exposition fœtale à l'alcool tendrait à « féminiser » le comportement des mâles. De la même façon, le

développement des femelles serait affecté par l'alcool. Une augmentation de prolactine couplée à une diminution des taux circulants de LH a été rapportée entre 3 et 5 semaines de vie postnatale chez la rate exposée à l'alcool *in utero*. Les perturbations hormonales ont été associées à un retard de l'apparition de la puberté, une baisse de réceptivité sexuelle et à un comportement maternel amoindri, tandis que la cessation du cycle œstral interviendrait plus précocement chez les individus exposés à l'alcool au cours de la période prénatale, suggérant un vieillissement anticipé du système reproducteur (McGivern et coll., 1995).

Sur le plan clinique, les données sont peu nombreuses mais semblent corroborer un léger retard d'apparition de la puberté consécutivement à une exposition prénatale à l'alcool, à la fois chez les garçons et les filles (Robe et coll., 1979 ; Streissguth et coll., 1991). D'autre part, plusieurs études se sont intéressées aux conséquences de la prise de boissons alcooliques, le plus souvent occasionnelle, par les préadolescents et les adolescents qui, dans les pays industrialisés, constituent une population à risque (Bailey et Valery, 1993 ; Shope et coll., 1994). Ces études font apparaître une diminution de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH), des stéroïdes gonadiques ainsi qu'une réduction des taux d'hormone de croissance circulante (Diamond et coll., 1986 ; Frias et coll., 2000). Dans ce même contexte, des travaux chez la souris ont permis de montrer qu'une exposition chronique à l'alcool au moment de l'adolescence altérait les processus de maturation sexuelle chez le mâle, retardait la puberté et retentissait sur la qualité de la spermatogenèse, sur la fertilité et pouvait même affecter la génération suivante (Anderson et coll., 1987 ; Cicero et coll., 1990). Les auteurs soulignent le fait que la possibilité pour l'alcool d'altérer non seulement les capacités reproductrices mais également l'apparition des caractères sexuels secondaires tels que la voix, la musculature et la pilosité pourrait avoir un impact psychologique très délétère sur les adolescents consommateurs de boissons alcooliques. Toutefois, le caractère nocif d'autres substances associées à l'usage de l'alcool (tabac, drogues diverses) ne peut être écarté dans la plupart des études rapportées chez l'homme.

Par ailleurs, quelques études ont montré qu'une exposition prénatale à l'alcool retardait la maturation de l'axe hypothalamo-hypohyso-surrénalien et il a été décrit au cours des premières semaines qui suivent la naissance chez le rongeur une réduction de la réponse au stress reflétée par une baisse des taux de corticostérone et de (-endorphines (Weinberg, 1993). Enfin, concernant l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, la consommation d'alcool pendant la grossesse réduirait la disponibilité d'hormone thyroïdienne chez la progéniture (Hannigan, 1993), ce qui peut avoir de lourdes conséquences sur le développement du système nerveux central et le métabolisme. Toutefois, les études chez les enfants de mère consommatrice d'alcool ne semblent pas mettre en évidence de perturbations à long terme de la fonction thyroïdienne (Hannigan et coll., 1995).

En conclusion, l'alcoolisation maternelle interfère avec le développement harmonieux du cerveau de l'enfant et conduit à des altérations structurales et fonctionnelles, à l'origine de perturbations à long terme. Les différents travaux de recherche ont permis d'ores et déjà de mieux comprendre la multitude des mécanismes impliqués et de préciser certaines des conditions d'exposition qui vont influencer l'étendue des dommages. Il apparaît clairement que les effets d'une exposition prénatale à l'alcool sont influencés par de nombreux paramètres, tels que les quantités d'alcool absorbées par la mère, le rythme de consommation, l'état de santé de la mère, ses habitudes en matière d'usage d'autres substances comme le tabac, la période d'exposition du fœtus, le degré de sensibilité de celui-ci...

Aucune consommation d'alcool par la femme enceinte ne semble sécuritaire pour le fœtus et les atteintes cérébrales de l'enfant consécutives à l'intoxication semblent irréversibles. Si des cibles thérapeutiques restent encore à définir, des perspectives intéressantes se dégagent des travaux démontrant les effets bénéfiques potentiels d'une administration d'agents neurotrophiques (Heaton et coll., 1995 ; Bhave et coll., 1999), de composés anti-oxydants (Reyes et Ott, 1996 ; Mitchell et coll., 1999) ou de médicaments psychostimulants (Hannigan et Pilati, 1991 ; Voronina, 1992 ; Hannigan et Randall, 1996). Cependant, l'application de ces traitements pharmacologiques à l'homme se révèle encore prématurée.

Une note d'optimisme émerge, toutefois, des travaux montrant l'importance de l'environnement. En effet, différentes études soulignent l'intérêt de la stimulation précoce des individus qui semble retentir de manière bénéfique sur les capacités cérébrales. Ainsi, Rema et Ebner (1999) ont étudié les fonctions corticales de rats nés de mère recevant un régime alimentaire contenant 6,5 % d'éthanol pendant la totalité de la gestation. Au cours des trois mois suivant la naissance, les animaux élevés individuellement dans les conditions standards présentaient des déficits cellulaires dans les diverses couches du cortex, une activité électrique réduite et une diminution des différentes sous-unités des récepteurs NMDA pouvant atteindre 50 %. Lorsque les jeunes rats étaient placés dans de grandes cages disposant de plates formes, d'échelles et en présence d'objets ludiques, les différents paramètres étudiés, sans atteindre les valeurs normales, étaient améliorés de manière très significative, suggérant que la stimulation apportée par un environnement enrichi pouvait activer les phénomènes de plasticité cérébrale pour finalement améliorer les conditions neurologiques des individus. De la même façon, d'autres travaux (Hannigan et coll., 1993 ; Mothes et coll., 1996 ; Clausing, 2000 ; Hannigan et Berman, 2000 ; Klintsova et coll., 2000) postulent en faveur d'un enrichissement de l'environnement pour améliorer le devenir des enfants exposés à l'alcool au cours de la période prénatale.

BIBLIOGRAPHIE

ABDOLLAH S, BRIEN JF. Effect of chronic maternal ethanol administration on glutamate and N-methyl-D-aspartate binding sites in the hippocampus of the near-term fetal guinea pig. *Alcohol* 1995, **12** : 377-382

ABEL EL, SOKOL RJ. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend* 1987, **19** : 51-70

ADLER R. Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74** : 957-960

ALLAN AM, WU H, PAXTON LL, SAVAGE DD. Prenatal ethanol exposure alters the modulation of the gamma-aminobutyric acid A1 receptor-gated chloride ion channel in adult rat offspring. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **284** : 250-257

ALTURA BM, ALTURA BT, CARELLA A, HALEVY S, TEJANI N. Alcohol produces spasms of human umbilical blood vessels : relationship to fetal alcohol syndrome (FAS). *Eur J Pharmacol* 1983, **86** : 311-312

ANDERSON RA, WILLIS BR, PHILLIPS JF, OSWALD C, ZANEVELD JD. Delayed pubertal development of the male reproductive tract associated with chronic ethanol ingestion. *Biochem Pharmacol* 1987, **36** : 2157-2167

ANONYME. National institute on alcohol abuse and alcoholism. Ninth special report to the U.S. congress on alcohol and health. NIH publication N° 97-4017, Bethesda MD USA, 1997

ARNOLD AP, GORSKI RA. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1984, **7** : 413-442

ASTLEY SJ, MAGNUSON SI, OMNELL LM, CLARREN SK. Fetal alcohol syndrome : changes in craniofacial form with age, cognition, and timing of ethanol exposure in the macaque. *Teratology* 1999, **59** : 163-172

BAHVE SV, HOFFMAN PL. Ethanol promotes apoptosis in cerebellar granule cells by inhibiting the trophic effect of NMDA. *J Neurochem* 1997, **68** : 578-586

BAHVE SV, GHODA L, HOFFMAN PL. Brain-derived neurotrophic factor mediates the anti-apoptotic effect of NMDA in cerebellar granule neurons : signal transduction cascades and site of ethanol action. *J Neurosci* 1999, **19** : 3277-3286

BAILEY SL, VALERY RJ. Dimensions of adolescent problem drinking *J Studies Alcohol* 1993, **54** : 555-565

BAILEY CD, BRIEN JF, REYNOLDS JN. Altered GABA(A)-benzodiazepine receptor number and pharmacology in the adult guinea pig cerebral cortex after chronic prenatal ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1816-1824

BARNES DE, WALKER DW. Prenatal ethanol exposure permanently reduces the number of pyramidal neurons in rat hippocampus. *Dev Brain Res* 1981, **227** : 333-340

BEAL MF. Oxidative damage in neurodegenerative diseases. *Neuroscientist* 1997, **3** : 21-27

BELLINGER FP, BEDI K, WILSON P, WILCE PA. Ethanol exposure during the third trimester equivalent results in long-lasting decreased synaptic efficacy but not plasticity in the CA1 region of the rat hippocampus. *Synapse* 1999, **31** : 51-58

BONTHIUS DJ, WEST JR. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats : increased brain damage with binge exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 107-118

BONTHIUS DJ, WEST JR. Permanent neuronal deficits in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Teratology* 1991, **44** : 147-163

BRADLEY DM, BEAMAN FD, MOORE DB, KIDD K, HEATON MB. Neurotrophic factors BDNF and GDNF protect embryonic chick spinal cord motoneurons from ethanol neurotoxicity in vitro. *Dev Brain Res* 1999, **112** : 99-106

BREDENSEN DE. Neural apoptosis. *Ann Neurol* 1995, **38** : 839-851

CARTWRIGHT MM, SMITH SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos : partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 378-386

CARTWRIGHT MM, TESSMER LL, SMITH SS. Ethanol-induced neural crest apoptosis is coincident with their endogenous death, but is mechanistically distinct. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 142-149

CHARNESS ME, SAFRAN RM, PERIDES G. Ethanol inhibits neural cell-cell adhesion. *J Biol Chem* 1994, **269** : 9304-9309

CHEN SY, SULIK KK. Free radicals and ethanol-induced cytotoxicity in neural crest cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1071-1076

CHEN SY, YANG B, JACOBSON K, SULIK KK. The membrane disordering effect of ethanol on neural crest cells in vitro and the protective role of GM1 ganglioside. *Alcohol* 1996, **13** : 589-595

CICERO TJ, ADAMS ML, O'CONNOR L, NOCK B, METER ER, WOZNIAK D. Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in males rats and the development of their progeny. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **255** : 707-715

CLARREN SK. Neuropathology in fetal alcohol syndrome. *In :* Alcohol and Brain Development. WEST JR, ed. Oxford University Press, New York, 1986

CLARREN SK, ALVORD EC, SUMI SM, STREISSGUTH AD, SMITH DW. Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr* 1978, **92** : 64-70

CLAUSING P. Interaction of prenatal ethanol exposure (PEE) and preweaning environmental enrichment on conditioned taste aversion and other endpoints in mice. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 113-123

CONSTANTINE-PATON M. Effects of NMDA receptor antagonists on the developing brain. *Psychopharmacol Bull* 1994, **30** : 561-565

COSTA ET, SAVAGE DD, VALENZUELA CF. A review of the effects of prenatal or early postnatal ethanol exposure on brain ligand-gated ion channels. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 706-715

DAVIS WL, CRAWFORD LA, COOPER OJ, FARMER GR, THOMAS DL, FREEMAN BL. Ethanol induces the generation of reactive free radicals by neural crest cells in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1990, **10** : 277-293

DAVIS-COX MI, FLETCHER TL, TURNER JN, SZAROWSKI D, SHAIN W. Three-day exposure to low dose ethanol alters guanine nucleotide binding protein expression in the developing rat hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 758-764

DELTOUR L, ANG HL, DUESTER C. Ethanol inhibition of retinoic acid synthesis as a potential mechanism for fetal alcohol syndrome. *FASEB J* 1996, **10** : 1050-1057

DEVI BG, HENDERSON GI, FROSTO TA, SCHRENKER S. Effect of ethanol on rat fetal hepatocytes : studies on cell replication, lipid peroxidation and glutathione. *Hepathology* 1993, **18** : 648-659

DIAMOND F, RINGENBERG L, MACDONALD D, BARNES J, HU CS et coll. Effects of drug and alcohol abuse upon pituitary-testicular function in adolescent males. *J Adolescent Health Care* 1986, **7** : 28-33

DIAMOND I, GORDON AS. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiol Rev* 1997, **77** : 1-20

DICKMAN ED, THALLER C, SMITH SM. Temporally-regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular, and nervous system defects. *Development* 1997, **124** : 3111-3121

DRUSE MJ. Effects of in utero ethanol exposure on the development of neurotransmitter systems. *In :* Development of the Central Nervous System : Effects of Alcohol and Opiates. MILLER MW, ALAN R, eds. Liss Press, New York, 1992 : 139-167

DRUSE MJ, KUO A, TAJUDDIN N. Effects of in utero ethanol exposure on the developing serotonergic system. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 678-684

DUESTER G. A hypothetical mechanism for fetal alcohol syndrome involving ethanol inhibition of retinoic acid synthesis at the alcohol dehydrogenase step. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 568-572

EBRAHIM SH, LUMAN ET, FLOYD RL, MURPHY CC, BENNETT EM, BOYLE CA. Alcohol consumption by pregnant women in the United States during 1988-1995. *Obstet Gynecol* 1998, **92** : 187-192

ERNHART CB, SOKOL RJ, MARTIER S, MORON P, NADLER D et coll. Alcohol teratogenicity in the human : a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 33-39

FAMY C, STREISSGUTH AP, UNIS AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 552-554

FARR KL, MONTANO CY, PAXTON LL, SAVAGE DD. Prenatal ethanol exposure decreases hippocampal (^{3}H)-glutamate binding in 45-day-old rats. *Alcohol* 1988, **5** : 125-133

FRIAS J, TORRES JM, RODRIGUEZ R, RUIZ E, ORTEGA E. Effects of acute alcohol intoxication on growth axis in human adolescents of both sexes. *Life Sci* 2000, **67** : 2691-2697

GOLDSCHMIDT L, RICHARDSON GA, STOFFER DS, GEVA D, DAY NL. Prenatal alcohol exposure and academic achievement at age six : a nonlinear fit. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 763-770

GOODLETT CR, MARCUSSEN BL, WEST JR. A single day of alcohol exposure during the brain growth spurt induces brain weight restriction and cerebellar Purkinje cell loss. *Alcohol* 1990, **7** : 107-114

GOODLETT CR, LEO JT, O'CALLAGHAN JP, MAHONEY JC, WEST JR. Astrogliosis induced by alcohol exposure during the brain growth spurt. *Dev Brain Res* 1993, **72** : 85-97

GOODLETT CR, PETERSON SD, LUNDAHL KL, PEARLMAN AD. Binge-like alcohol exposure of neonatal rats via intragastric intubation induces both Purkinje cell loss and cortical astrogliosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1010-1017

GUERRI C. Synaptic membrane alterations in rats exposed to alcohol. *Alcohol* 1987, **1** : 467-472

HANNIGAN JH. Alcohol exposure and maternal-fetal thyroid function : impact on biobehavioral maturation. *In* : Alcohol and the endocrine system. ZAKHARI S, ed. National institute on alcohol abuse and alcoholism research monograph n° 23, Bethesda MD 1993, 313-338

HANNIGAN JH, PILATI ML. The effects of chronic postweaning amphetamine on rats exposed to alcohol in utero : weight gain and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 649-656

HANNIGAN JH, RANDALL S. Behavioral pharmacology in animals exposed prenatally to alcohol. *In* : Fetal alcohol syndrome : from mechanism to prevention. ABEL EA, ed. CRC Press, Boca Raton FL 1996, 191-213

HANNIGAN JH, BERMAN RF. Amelioration of fetal alcohol-related neurodevelopmental disorders in rats : exploring pharmacological and environmental treatments. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 103-111

HANNIGAN JH, BERMAN RF, ZAJAC CS. Environmental enrichment and the behavioral effects on prenatal exposure to alcohol in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1993, **15** : 261-266

HANNIGAN JH, MARTIER SS, NABER JM. Independent associations among maternal alcohol consumption and infant thyroxine levels and pregnancy outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 135-141

HARRIS-COLLAZO MR, KWOK W, MATTSON SN, JERNIGAN SN, RILEY EP. Quantitative magnetic resonance imaging analysis of fetal alcohol syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 1998, **4** : 48

HEATON MB, PAIVA M, SWANSON DJ, WALKER DW. Alterations in responsiveness to ethanol and neurotrophic substances in fetal septohippocampal neurons following chronic prenatal ethanol exposure. *Dev Brain Res* 1995, **85** : 1-13

HEATON MB, MOORE DB, PAIVA M, GIBBS T, BERNARD O. Bcl-2 overexpression protects the neonatal cerebellum from ethanol neurotoxicity. *Brain Res* 1999, **817** : 13-18

HEATON MB, MITCHELL JJ, PAIVA M, WALKER DW. Ethanol-induced alterations in the expression of neurotrophic factors in the developing rat central nervous system. *Dev Brain Res* 2000, **121** : 97-107

HENDERSON CE. Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Curr Opin Neurobiol* 1996, **6** : 64-70

HENDERSON GI, DEVI BG, PEREZ A, SCHENKER S. In utero ethanol exposure elicits oxidative stress in the rat fetus. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 714-720

HENDERSON GI, CHEN JJ, SCHENKER S. Ethanol, oxidative stress, reactive aldehydes, and the fetus. *Frontiers in Bioscience* 1999, **4** : 541-550

HINEY JK, OJEDA SR, DEES WL. Insulin-like growth factor-1 : a possible metabolic signal involved in the regulation of female puberty. *Neuroendocrinology* 1991, **54** : 420-423

HOFFMAN C, EICHELE G. Retinoids in development. *In :* The Retinoids : Biology, Chemistry, and Medicine. SPORN MB, ROBERTS AB, GOODMAN DS, eds. Raven Press, New York, 1993 : 387-441

HUGHES PD, KIM YN, RANDALL PK, LESLIE SW. Effect of prenatal ethanol exposure on the developmental profile of the NMDA receptor subunits in rat forebrain and hippocampus. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 1255-1261

HUNT E, STREISSGUTH AP, KERR B, OLSON HC. Mothers' alcohol consumption during pregnancy : effects on spatial visual reasoning in 14-year-old children. *Psychol Sci* 1995, **6** : 339-342

IKONOMIDOU C, BITTIGAU P, ISHIMARU MJ, WOZNIAK DF, KOCH C et coll. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 2000, **287** : 1056-1060

JACOBSON SW, JACOBSON JL, SOKOL RJ. Effects of fetal alcohol exposure on infant reaction time. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1125-1132

JANIRI L, GOBBI G, PERSICO AM, SANTARELLI M, MINCIACCHI D, TEMPESTA E. Alterations of neocortical neuronal responses to acetylcholine and GABA in rats born to alcohol-dependent mothers. *Alcohol Alcohol* 1994, **29** : 611-619

KASTNER P, CHAMBON P, LEID M. Role of nuclear retinoic acid recpetors in the regulation of gene expression. *In :* Vitamin A in Health and Disease. BLOMHOFF R, MARCEL DEKKER, eds. Inc, New York, 1994 : 189-238

KLINTSOVA AY, GOODLETT CR, NAPPER RMA, GREENOUGH WT. Therapeutic motor training ameliorates cerebellar effects of postnatal binge alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 125-132

KOTCH LE, SULIK KK. Experimental fetal alcohol syndrome : proposed pathogenic basis for a variety of associated facial and brain anomalies. *Am J Med Gen* 1992, **44** : 168-176

LANCASTER FE, PHILIPS SM, PATSALOS PN, WIGGINS RC. Brain myelination in the offspring of ethanol-treated rats : in utero versus lactation exposure by crossfostering offspring of control, pair-fed and ethanol treated dam. *Brain Res* 1984, **309** : 209-216

LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, DELFOSSE MJ, QUERLEU D. Moderate prenatal alcohol exposure and psychomotor development at preschool age. *Am J Public Health* 1995, **85** : 1654-1661

LUO J, MILLER MW. Growth factor mediated neural proliferation : target of ethanol toxicity. *Brain Res Rev* 1998, **27** : 157-167

LUO J, WEST JR, PANTAZIS NJ. Nerve growth factor and basic fibroblast growth factor protect rat cerebellar granule cells in culture against ethanol-induced death. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1108-1120

MAIER SE, MILLER JA, BLACKWELL JM, WEST JR. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability : regional differences in cell loss as a function of the timing of binge-like alcohol exposure during brain development. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 726-734

MARCUSSEN BL, GOODLETT CR, MAHONEY JC, WEST JR. Developing rat Purkinje cells are more vulnerable to alcohol-induced depletion during differentiation than during neurogenesis. *Alcohol* 1994, **11** : 147-156

MATTSON SN, JERNIGAN TL, RILEY EP. MRI and prenatal alcohol exposure : images provide insight into FAS. *Alcohol Health Res World* 1994, **18** : 49-52

MATTSON SN, RILEY EP. Brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *In :* Fetal alcohol syndrome : from mechanism to prevention. ABEL EA, ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 1996 : 51-68

MCALHANY RE, WEST JR, MIRANDA RC. Glial-derived neurotrophic factor (GDNF) prevents ethanol-induced apoptosis and JUN kinase phosphorylation. *Dev Brain Res* 2000, **119** : 209-216

MCDONALD JW, JOHNSTON MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990, **15** : 41-70

MCGIVERN RF, RILEY EP. Influence of perinatal alcohol exposure on sexual differentiation. *In* : Alcohol and the endocrine system. ZAKHARI S, ed. National institute on alcohol abuse and alcoholism research monograph n° 23, Bethesda, MD, 1993 : 223-248

MCGIVERN RF, MCGEARY J, ROBECK S, COHEN S, HANDA RJ. Loss of reproductive competence at an earlier age in female rats exposed prenatally to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 427-433

MILLER MW. The effects of prenatal exposure to ethanol on cell proliferation and neuronal migration. *In :* Development of the central nervous system : effects of alcohol and opiates. MILLER MW, ALAN R, eds. Liss Press, New York, 1992 : 47-69

MILLER MW. Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 304-314

MILLER MW, ROBERTSON S. Prenatal exposure to ethanol alters the postnatal development and transformation of radial glia to astrocytes in the cortex. *J Comp Neurol* 1993, **337** : 253-266

MITCHELL JJ, PAIVA M, HEATON MB. The antioxidants vitamin E and beta-carotene protect against ethanol-induced neurotoxicity in embryonic rat hippocampal cultures. *Alcohol* 1999, **17** : 163-168

MOORE DB, WALKER DW, HEATON MB. Neonatal ethanol exposure alters bcl-2 family mRNA levels in the rat cerebellar vermis. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1251-1261

MOTHES HK, OPITZ B, WERNER R, CLAUSING P. Effects of prenatal ethanol exposure and early experience an home cage and open field activity in mice. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 59-65

MUKHERJEE AB, HODGEN GD. Maternal ethanol exposure induces transient impairment of umbilical circulation and fetal hypoxia in monkeys. *Science* 1982, **218** : 700-702

OPPENHEIM RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1991, **14** : 453-501

ÖZER E, SARIOGLU S, GÜRE A. Effects of prenatal ethanol exposure on neuronal migration, neurogenesis and brain myelination in the mice brain. *Clin Neuropathol* 2000, **19** : 21-25

PULLARKAT RK. Hypothesis : prenatal ethanol-induced birth defects and retinoic acid. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 565-567

RANDALL CL, TAYLOR WJ. Prenatal ethanol exposure in mice : teratogenic effects. *Teratology* 1979, **19** : 305-311

REMA V, EBNER FF. Effect of enriched environment rearing on impairments in cortical excitability and plasticity after prenatal alcohol exposure. *J Neurosci* 1999, **19** : 10993-11006

RESNICOFF M, CUI S, COPPOLA D, HOEK JF, RUBIN R. Ethanol-induced inhibition of cell proliferation is modulated by insulin-like growth factor I receptor levels. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 961-966

REYES E, OTT S. Effects of buthionine sulfoximine on the outcome of the in utero administration of alcohol on fetal development. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1243-1251

REYNOLDS JD, BRIEN JF. Effects of acute ethanol exposure on glutamate release in the hippocampus of the fetal and adult guinea pig. *Alcohol* 1994, **11** : 259-267

RIFAS L, TOWLER DA, AVIOLI LV. Gestational exposure to ethanol suppresses msx2 expression in developing mouse embryos. *Proc Natl Acad Sci* 1997, **94** : 7549-7554

RIIKONEN RS. Difference in susceptibility to teratogenic effects of alcohol in discordant twins exposed to alcohol during the second half of gestation. *Pediatr Neurol* 1994, **11** : 332-336

ROBE LB, ROBE RS, WILSON PA. Maternal heavy drinking related to delayed onset of daughters menstruation. *Curr Alcohol* 1979, **7** : 515-520

RODIER PM, COHEN IR, BUELKE-SAM J. Developmental neurotoxicology. *In* : Developmental Toxicology. Target Organ Toxicology Series. KIMMEL CA, BUELKE-SAM J, eds. 2nd edition, Raven-Press, New York, 1994

ROEBUCK TM, MATTSON SN, RILEY EP. A review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 339-344

SAMPSON PD, STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN FL, BARR HM. On categorizations in analyses of alcohol teratogenesis. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 421-428

SHOPE JT, COPELAND JA, DIELMAN TE. Measurement of alcohol use and misuse in a cohort of students followed from grade 6 through grade 12. *Alcoholism* 1994, **18** : 726-733

SINGH SP, EHMANN S, SNYDER AK. Ethanol-induced changes in insulin-like growth factors and IGF gene expression in the fetal brain. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996, **212** : 349-354

SOWELL ER, JERNIGAN TL, MATTSON SN, RILEY EP, SOBEL DF, JONES KL. Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol : size reduction in lobules I-V. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 31-34

STREISSGUTH AP, AASE JM, CLARREN SK, RANDELS SP, LADUE RA, SMITH DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *J Am Med Assoc* 1991, **265** : 1961-1967

STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, OLSON HC, BOOKSTEIN FL, BARR HM et coll. Maternal drinking during pregnancy : attention and short-term memory in 14-year-old offspring. A longitudinal prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 202-218

SULIK KK, JOHNSTON MC, WEBB MA. Fetal alcohol syndrome : embryogenesis in a mouse model. *Science* 1981, **214** : 936-938

SWAYZE VW, JOHNSON VP, HANSON JW, PIVEN J, SATO Y et coll. Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 1997, **99** : 232-240

THADANI PV, SCHANBERG SM. Effect of maternal ethanol ingestion on serum growth hormone in the developing rat. *Neuropharmacology* 1979, **18** : 821-826

THOMAS JD, WEINERT SP, RILEY EP. MK-801 administration during ethanol withdrawal in neonatal rat pups attenuates ethanol-induced behavioral deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1218-1225

THOMAS JD, MELCER T, WEINERT S, RILEY EP. Neonatal alcohol exposure produces hyperactivity in high alcohol sensitive (HAS) but not in low alcohol sensitive (LAS) rats. *Alcohol* 1998, **16** : 237-242

TREVISAN L, FITZGERALD LW, BROSE N, GASIC GP, HEINEMANN SF et coll. Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J Neurochem* 1994, **62** : 1635-1638

TWAL WO, ZILE MH. Retinoic acid reverses ethanol-induced cardiovascular abnormalities in quail embryos. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1137-1143

TZE WJ, LEE M. Adverse effects of maternal alcohol consumption on pregnancy and foetal growth in rats. *Nature* 1975, **257** : 479-480

UDANI M, PARKER S, GAVALER J, VAN THIEL DH. Effetcs of in utero exposure to alcohol upon male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1985, **9** : 355-359

VORONINA TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of notropic drugs. *Soviet Med Rev Gen Neuropharmacol* 1992, **2** : 51-108

WEBSTER WS, WALSH DA, LIPSON AH, MCEWEN SE. Teratogenesis after acute alcohol exposure in inbred and outbred mice. *Neurobehav Toxicol* 1980, **2** : 227-234

WEBSTER WS, WALSH DA, MCEWEN SE, LIPSON AH. Some teratogenic properties of ethanol and acetaldehyde in C57BL/6J mice : implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *Teratology* 1983, **27** : 231-243

WEINBERG J. Prenatal alcohol exposure : Endocrine function of offspring. *In* : Alcohol and the Endocrine System. ZAKHARI S, ed. National institute on alcohol abuse and alcoholism research Monograph n° 23, Bethesda MD 1993, 363-382

WONG EV, KENWRICK S, WILLEMS P, LEMMON V. Mutations in the cell adhesion molecule L1 cause mental retardation. *Trends Neurosci* 1995, **18** : 68-172

YANNI PA, LINDSLEY TA. Ethanol inhibits development of dendrites and synapses in rat hippocampal pyramidal neuron cultures. *Dev Brain Res* 2000, **120** : 233-243

ZACHMAN RD, GRUMMER MA. The interaction of ethanol and vitamin A as a potential mechanism for the pathogenesis of fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 1544-1556

ZHANG FX, RUBIN R, ROONEY TA. Ethanol promotes apoptosis of rat cerebellar granule cells by interference with IGF-I signaling. *J Neurochem* 1998, **71** : 196-204

8

Exposition prénatale à l'alcool : données épidémiologiques

Les effets néfastes de la consommation d'alcool sur l'enfant sont soupçonnés depuis très longtemps. Une mention apparaît dans la Bible où il est dit à la mère de Samson, « tu vas concevoir et porter un fils : maintenant ne bois pas de vin ou de boissons fortes » (Dehaene,1995). Chez les Grecs à Sparte, il était interdit aux époux l'usage du vin pendant leur nuit nuptiale pour éviter les malformations chez l'enfant à venir. En Angleterre, au début du XIXe siècle, l'alcoolisme des femmes se développe au cours de l'« épidémie de gin » et un rapport est présenté à la Chambre des communes sur les problèmes de développement des enfants de mères alcooliques (Dehaene, 1995). À la fin du XIXe siècle en France, des théories sont élaborées sur l'hérédoalcoolisme cause de malformations, épilepsies et retards intellectuels (Dehaene, 1995). La période critique supposée particulièrement à risque était la conception.

Syndrome d'alcoolisation fœtale

La recherche médicale a peu avancé jusqu'en 1968 où les effets de l'alcoolisme maternel sur 127 enfants ont été décrits par Lemoine et coll. (1968). Cette étude publiée en français dans une revue locale n'eut pas de retentissement international et le syndrome fut décrit de manière indépendante en 1973 par une équipe de Seattle aux États-Unis travaillant sur les malformations (Jones et coll., 1973), et qui introduisit le terme de « syndrome d'alcoolisme fœtal » (SAF) ou syndrome d'alcoolisation fœtale. Depuis, de nombreux travaux ont été publiés avec des descriptions de cas cliniques, des études en expérimentation animale, des études longitudinales d'enfants atteints de SAF, des études épidémiologiques sur les effets de la consommation modérée d'alcool.

Diagnostic

Les critères de diagnostic du SAF ont été définis en 1989 par la *Research society on alcoholism* américaine (Sokol et Clarren, 1989) comme une association de signes dans les domaines suivants :

- un retard de croissance pré- ou postnatal ;

- des anomalies du système nerveux central (SNC) : anomalies neurologiques, retard de développement intellectuel, problèmes de comportement, altérations des fonctions intellectuelles ou anomalies structurelles telles qu'une microcéphalie (périmètre crânien < 3e percentile) ou des malformations du cerveau trouvées par l'imagerie ou l'autopsie ;
- un visage caractéristique avec des petites anomalies craniofaciales : fentes palpébrales étroites, face moyenne allongée, philtrum long et aplati, lèvre supérieure mince, maxillaire aplati.

D'autres anomalies craniofaciales (Streissguth, 1997) ont été décrites comme un épicanthus, la racine du nez ensellée, des petites anomalies des oreilles, un nez court ou retroussé, un strabisme. Ces caractéristiques ne sont pas retrouvées de manière systématique chez les enfants atteints de SAF. Il existe également une fréquence augmentée d'autres malformations congénitales non spécifiques : les plus fréquentes sont des anomalies cardiaques, du squelette et des tissus musculaires (Clarren et Smith, 1978).

Des signes dans les trois domaines de la définition ci-dessus sont nécessaires pour un diagnostic de SAF, mais les signes cliniques, en particulier les anomalies du SNC, varient avec l'âge. Les anomalies du système nerveux central peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance par des troubles du comportement avec succion difficile, irritabilité, trémulations, hyperacousie et perturbations du sommeil. Dans l'enfance, un déficit cognitif global, des troubles de l'apprentissage et de la mémoire, une hyperactivité ou des troubles de l'attention sont présents. L'acquisition du langage, de la lecture et de l'écriture est retardée. Des difficultés portent également sur les mathématiques. Les anomalies persistent jusqu'à l'âge adulte (Streissguth et coll., 1991). Pour ces enfants, le problème principal est en général l'effet sur le système nerveux, dont les conséquences peuvent aller d'un léger retard psychomoteur à un retard mental sévère. Près d'un patient SAF sur deux présente un retard mental avec un QI inférieur à 70 (Streissguth et coll., 1991). Le coût de la prise en charge du SAF est très élevé, notamment en raison de la proportion importante de sujets présentant un retard de développement intellectuel. À l'âge adulte, les individus les plus atteints, non autonomes, fréquentent des instituts pour handicapés.

Tous les enfants de femmes consommatrices excessives ne sont pas atteints de SAF. La fréquence se situerait en dessous d'un tiers, mais il n'y a pas d'étude quantitative valable qui pourrait valider ce chiffre (Streissguth et coll., 1980a) ; des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux pourraient intervenir dans l'étiologie de ce syndrome. Les atteintes de l'enfant sont variables et l'enfant de mère consommatrice excessive peut être normal ou atteint de SAF avec tous les stades intermédiaires possibles, appelés SAF partiels ou FAE (*fetal alcohol effect*). En 1996, l'Institut de médecine (IOM) des États-Unis (Stratton et coll., 1996) a défini de nouvelles catégories diagnostiques pour des tableaux incomplets classés comme SAF partiels, des anomalies congénitales (ARBD) ou des anomalies neurodéveloppementales (ARND)

présentes chez des enfants exposés *in utero* à l'alcool mais ne présentant pas tous les critères diagnostiques du SAF. D'autre part, deux catégories de SAF sont différenciées, selon que l'exposition *in utero* à l'alcool est confirmée ou pas.

Incidence

L'incidence est la fréquence de nouveaux cas d'une maladie dans une population. Pour le SAF, elle s'exprime en nombre de cas pour 1 000 naissances. L'incidence du SAF est difficile à estimer pour plusieurs raisons : le nombre de femmes concernées est variable d'un endroit à l'autre, la consommation d'alcool de la mère est difficile à apprécier et le diagnostic de SAF n'est pas aisé. Il passe facilement inaperçu chez le bébé, en particulier pour les formes légères, d'autant plus que les atteintes neurologiques sont peu visibles à la naissance. Le diagnostic est fait principalement sur la dysmorphie faciale, le retard de croissance intra-utérin et la connaissance d'un alcoolisme de la mère. Un œdème facial peut gêner la détection des petites anomalies craniofaciales déjà difficiles à repérer et un retard de croissance peut avoir de nombreuses causes. Bien que les enfants aient été dépistés à la naissance pour les études épidémiologiques, on devrait s'attendre à un peu plus de diagnostics chez les enfants plus âgés quand l'atteinte du système nerveux central est plus évidente. Tous les degrés d'atteinte peuvent exister et l'incidence du SAF dépend de la classification diagnostique utilisée. Les incidences retrouvées dans la littérature internationale ont été établies à partir de différents critères diagnostiques pour le SAF : classification française (Dehaene, 1995), classification États-Unis 1989 (Sokol et Clarren, 1989) ; classification États-Unis IOM 1996 (Stratton et coll., 1996).

Aux États-Unis, à Seattle, en 1974-1975, une étude a montré une incidence de 1,4/1 000 naissances, et de 2,8/1 000 après estimation des cas non signalés (Sampson et coll., 1997). À Cleveland, dans une population défavorisée, on retrouvait une incidence de 3/1 000 naissances, et après correction 4,6/1 000 (Sokol et coll., 1986). À Détroit, une estimation a été faite à 3,9/1 000 (Sokol et coll., 1993). En Suède, deux enquêtes ont été réalisées : l'une à Stockholm, donnant une incidence de 2,5/1 000 (Larsson, 1983) et l'autre à Göteborg, donnant une incidence de 1,6/1 000 (Olegard et coll., 1979). Certaines études effectuées dans des populations indiennes aux États-Unis ou au Canada où l'on relève des taux très élevés d'alcoolisme montrent des incidences de SAF plus élevées (Sampson et coll., 1997).

À Roubaix, depuis 1975, tous les enfants étaient examinés à la maternité et vus par un néonatologiste entraîné s'il existait une suspicion de SAF (Dehaene et coll., 1981, 1991). Le diagnostic était fait à la naissance, puis éventuellement confirmé. En 1977-1979, l'incidence était de 1,3/1 000 pour les SAF sévères, de 3,5/1 000 pour les SAF modérés ou complets. Entre 1986 et 1990, on estime l'incidence à 1 à 2/1 000 pour les formes sévères, à 5/1 000 pour les formes modérées ou complètes. En utilisant les critères de l'IOM

nord-américain, cela équivaut à une incidence de 2,3/1 000 naissances (Sampson et coll., 1997). À l'île de la Réunion, l'incidence a été estimée entre 1976 et 1982 à 6/1 000 SAF sévères (Lesure, 1988). En 1996, dans le sud de l'Île de la Réunion, on trouve une incidence du SAF de 4,3/1 000 : 1,8/1 000 pour les SAF complets et 2,5/1 000 pour les SAF partiels (Maillard et coll., 1999) en utilisant les critères de l'IOM (Stratton et coll., 1996).

À partir de plusieurs études aux États-Unis, l'incidence a été estimée de 0,6 à 3/1 000 naissances pour le SAF et si l'on ajoute les ARBD et ARND à 6/1 000 (Stratton et coll., 1996). Toutes ces estimations sont susceptibles de biais et à prendre avec beaucoup de précaution étant donné le petit nombre de cas dans les études et les incertitudes concernant le diagnostic.

Devenir des enfants atteints de SAF

Les premières études sur les enfants atteints de SAF se sont intéressées aux capacités globales évaluées par des tests d'intelligence ; elles ont montré de moins bons résultats aux tests de QI chez les enfants atteints de SAF (Streissguth et coll., 1991). Ces dernières années, des mesures plus spécifiques ont été faites et ont montré des déficits dans l'apprentissage (Mattson et coll., 1996), la mémoire implicite (Mattson et Riley, 1999), l'intégration de l'information visuelle (Uecker et Nadel, 1996), le langage (Mattson et Riley, 1998), l'attention (Nanson et Hiscock, 1990), la motricité fine et l'équilibre (Roebuck et coll., 1998). Les effets psychosociaux et psychiatriques ont également été étudiés. Chez ces enfants, Spohr et coll. (1994) ont montré des fréquences élevées de désordres émotionnels, de difficultés d'élocution et d'hyperactivité. D'autres études utilisant des questionnaires pour mesurer les capacités sociales et les fonctions psychologiques ont montré des déficits chez les enfants ou adultes SAF (Roebuck et coll., 1999 ; Mattson et Riley 2000 ; Kelly et coll., 2000) avec plus de problèmes d'anxiété, de dépression et plus de difficultés dans les interactions sociales avec les autres (Thomas et coll., 1998). Streissguth et coll. (1996) ont montré chez des enfants ou adultes présentant un SAF complet ou partiel, des problèmes plus fréquents de santé mentale : plus particulièrement des troubles de l'attention chez les enfants et de dépression chez les adultes. Une autre étude chez des adultes atteints de SAF a montré que les problèmes psychiatriques étaient plus fréquents que dans la population générale (Famy et coll., 1998), les diagnostics les plus fréquents étant consommation excessive d'alcool, dépression et troubles de la personnalité.

Effets des consommations modérées d'alcool : études épidémiologiques

Les conséquences pour l'enfant de très fortes consommations d'alcool pendant la grossesse sont maintenant bien établies. Cette partie concerne les effets de

consommations plus modérées sans qu'il y ait une définition précise de cette notion, qui varie suivant les études de 1 à 4 verres de boissons alcooliques par jour. L'hypothèse retenue est que ces effets se retrouveraient dans les mêmes domaines que ceux atteints dans le SAF, mais seraient d'intensité moindre. Ils incluent le retard de croissance, les particularités craniofaciales et les signes de dysfonctionnement du système nerveux central. Les consommations « modérées » d'alcool étant beaucoup plus fréquentes que les consommations excessives, leurs effets éventuels sur l'issue de la grossesse et l'état des enfants pourraient avoir un impact non négligeable en santé publique.

Données sur la consommation d'alcool des femmes

De façon générale, en Europe et en Amérique du Nord, les femmes en âge de procréer consomment moins d'alcool que les hommes : il y a plus d'abstinentes, elles consomment en moindre quantité et elles sont moins affectées par les maladies liées à l'alcoolisme. On observe des variations par âge et par pays (Guignon, 1994 ; Goddard, 1991). En France, la consommation quotidienne des femmes en 1991-1992 augmente avec l'âge : le pourcentage de femmes consommant au moins 3 verres de boissons alcooliques par jour passe de 1,5 % de 20 à 24 ans à 6 % de 35 à 44 ans (Guignon, 1994). Le niveau de consommation est plus élevé chez les femmes ayant des métiers moins qualifiés, et aux deux extrêmes de la distribution du revenu familial. Il n'y a pas de différence selon le statut marital.

Il existe peu de données générales sur la consommation des femmes enceintes en France. Dans l'enquête nationale périnatale de 1995 (Blondel et coll., 1996), 5 % des femmes interrogées en maternité en suite de couches déclaraient consommer au moins un verre par jour pendant la grossesse ; en 1998 ce pourcentage était de 3,9 % (Blondel et coll., 1999). Des données provenant de la maternité de Roubaix dans le Nord montrent que la consommation déclarée a diminué chez les femmes enceintes : 15 % des femmes consommant au moins 2 verres par jour en 1985-1986, 10 % en 1990-1991, 4 % en 1992 (Kaminski et coll., 1995a). La majorité des femmes diminuent leur consommation pendant la grossesse ; ce changement se fait en général au premier trimestre (Waterson et Murray-Lyon, 1989).

Dans la plupart des pays, la consommation d'alcool est associée avec la consommation de tabac et de café (Lelong et coll., 1995). Les caractéristiques sociales ou démographiques des grandes buveuses pendant la grossesse varient suivant les pays. Dans une étude européenne incluant 7 pays (Euromac, 1992), les grandes buveuses étaient plus âgées que les non-buveuses ou les petites buveuses sauf au Danemark, et elles étaient de plus bas niveau social sauf en Allemagne. Dans l'analyse des relations entre l'alcool et les effets sur l'enfant, il faut donc tenir compte des facteurs de confusion, ce qui n'a pas toujours été fait et peut en partie expliquer des résultats divergents.

Mesure de la consommation d'alcool dans les enquêtes épidémiologiques

La fiabilité des résultats des études dépend largement de la précision des renseignements recueillis sur la consommation d'alcool. La mesure est issue de la déclaration des femmes car il n'y a pas de marqueur biologique utilisable pour une consommation modérée. Dans les études, la consommation est mesurée le plus souvent en verres par jour de week-end ou de semaine par type de boissons alcooliques, en prenant soit la consommation de la semaine précédente, soit une semaine habituelle. Aux États-Unis, la méthode de recueil la plus utilisée est un interrogatoire portant sur les quantités consommées, la fréquence et la nature des boissons (Jessor et coll., 1968). Les questions peuvent être posées sous forme d'autoquestionnaire ou d'interrogatoire par un enquêteur. La consommation est exprimée en verres par jour ou semaine (en France), en onces d'alcool absolu (Oz AA/j) ou verres par jour (aux États-Unis) ou en gramme d'alcool absolu par jour (g AA/j) ou semaine (autres pays d'Europe). Il est habituellement considéré que le contenu moyen d'alcool d'un verre standard de vin, bière ou alcool fort est approximativement le même, c'est-à-dire en moyenne 10 grammes (Goddard, 1991). Pour faciliter les comparaisons, les résultats des études sont présentés avec l'équivalent en verres de boissons alcooliques par jour ou par semaine.

La sous-estimation des consommations est probable de par la mauvaise image sociale de la consommation d'alcool chez la femme, et particulièrement chez la femme enceinte. La sous-déclaration est vraisemblablement plus importante chez les buveuses excessives, mais la plupart des femmes savent qu'il vaut mieux éviter la consommation d'alcool pendant la grossesse. Cette sous-déclaration peut conduire à une perte de puissance des tests statistiques, mais nuit aussi à la recherche de seuil ou du type de relation entre l'alcool et la mesure de santé (effet-seuil, relation dose/effet). La plupart des études sont prospectives c'est-à-dire que la consommation d'alcool a été mesurée avant l'accouchement, diminuant le risque de biais.

Effet à la naissance des consommations modérées

Peu d'études ont recherché le rôle de la consommation modérée d'alcool sur la fertilité ou la fécondité. Certaines n'ont pas trouvé d'effet des consommations modérées d'alcool sur la fertilité chez la femme (Kaminski et Larroque, 1996 ; Kaminski, 1995b), alors qu'une exposition élevée a été associée avec une fertilité réduite (Olsen et coll., 1997). Dans une étude danoise, une relation dose/effet a été montrée entre une consommation modérée d'alcool de la femme et la diminution de la fertilité (Olsen et coll., 1997) observée pour des consommations de 1 à 5 verres/semaine (Allebeck et Olsen, 1998). Ces résultats ne sont pas confirmés par une étude multicentrique européenne dans

laquelle on ne retrouve pas d'effet pour des consommations d'alcool inférieures à 8 verres/semaine (Olsen et coll., 1997). Pour des consommations modérées chez l'homme, on n'observe pas de diminution de la fertilité (Olsen et coll., 1997).

Avortements, mort in utero

Certaines études ont montré une augmentation des avortements spontanés (Allebeck et Olsen, 1998) ; un risque augmenté a été trouvé à partir de 1 à 2 verres par jour (Harlap et Shiono, 1980). D'autres études n'ont pas trouvé cette association. Le risque de mortinatalité est aussi plus fréquent chez les enfants de femmes exposées à l'alcool pendant la grossesse (Kaminski et coll., 1976).

Durée de gestation et prématurité

Une relation significative entre la consommation d'alcool pendant la grossesse et la durée de gestation a été décrite dans plusieurs études ; les résultats montrent une durée de gestation plus courte ou un taux plus élevé d'enfants nés prématurément (Kaminski et Larroque, 1996). Le seuil le plus bas mis en évidence était de 10 verres par semaine dans une étude suédoise (Kesmodel et coll., 2000). Mais l'association avec la prématurité semble faible et dans certaines des études, les facteurs de confusion n'étaient pas suffisamment contrôlés, en particulier ceux sur les caractéristiques sociales qui sont également facteurs de risque de prématurité.

Poids de naissance

C'est l'indicateur le plus souvent étudié et pour lequel les résultats sont les plus nets. Près de la moitié des études dans lesquelles le poids de naissance a été analysé ont montré un lien avec la consommation d'alcool (Larroque, 1992).

Les niveaux de risque sont difficiles à évaluer car la définition des groupes de consommatrices varie d'une étude à l'autre. Un seuil de risque peut être masqué par des erreurs de classification dues à des sous- ou surdéclarations. Dans les populations où les consommations sont faibles, les plus fortes consommatrices se retrouvent dans le groupe des « grandes buveuses » avec parfois des femmes consommatrices excessives qui peuvent déclarer des consommations qui leur semblent plus acceptables, ou se dire non consommatrices. Les relations ont été trouvées dans les études pour des consommations de l'ordre de 2 ou 3 verres par jour après ajustement sur le tabac et la situation sociale. Dans une étude à Roubaix (Larroque et coll., 1993), 628 femmes ont été interrogées à leur première visite prénatale sur leur consommation d'alcool pendant la grossesse. Après ajustement, on observe une différence de poids de naissance de 202 grammes pour une consommation > 5 verres/jour, de 136 grammes pour une consommation de 3 à 4 verres/jour, de 32 grammes pour une consommation de 1 à 2 verres/jour, par comparaison avec des femmes consommant moins d'un verre/jour. L'étude européenne Euromac (1992) a montré une différence de poids de naissance à partir de 12 verres/semaine.

Pour les consommations de niveaux plus faibles, il n'y a pas de différence significative de poids de naissance dans la majorité des études. Une étude (Mills et coll., 1984) a montré une association à partir d'un verre par jour ; toutefois, la consommation des femmes était très faible, seulement 3 % des femmes consommaient un verre/jour ou plus et le questionnaire sur la consommation d'alcool était peu détaillé, ce qui conduit à une sous-estimation.

Ce niveau de 2 verres/jour ne peut être considéré comme un seuil de risque. La sous-déclaration de la consommation d'alcool, même indépendante de la mesure du poids de naissance, peut masquer un effet seuil ou sous-estimer la valeur du seuil (Verkerk, 1992) ; le niveau de risque peut donc être plus élevé que les niveaux indiqués par les études. Si l'on considère que l'alcool affecte le poids de naissance avec une relation dose/effet, la différence de poids sera plus petite pour des consommations moins élevées, ces effets mineurs ne pouvant être détectés qu'à travers la réalisation de très larges études.

Une des questions posées est le risque potentiel d'une consommation élevée occasionnelle pendant la grossesse. Peu d'informations sur ce sujet sont apportées par la littérature, pour plusieurs raisons : cette information est difficile à mesurer précisément, les consommations excessives occasionnelles sont plus fréquentes chez les consommatrices régulières que chez les faibles consommatrices, ces deux indicateurs sont donc très liés. Une étude a toutefois montré que, parmi ces dernières, une consommation excessive occasionnelle juste avant ou dans les 6 premiers mois de la grossesse n'était pas associée à un poids de naissance plus faible (Tolo et Little, 1993).

Plusieurs études ne montrent pas de différences de poids de naissance entre les enfants nés de mères abstinentes ou faibles consommatrices pendant la grossesse. Certaines études ont relevé un poids de naissance plus élevé chez enfants nés de mères faibles consommatrices (Euromac, 1992) ; les explications possibles à cette observation sont une erreur de classification des fortes consommatrices qui nient toute consommation d'alcool ou l'existence de problèmes médicaux pour lesquels l'abstinence est recommandée.

Dans quelques études, les données ont permis de mesurer les changements de la consommation d'alcool pendant la grossesse. Ces études ont montré que les enfants des mères qui continuaient à boire pendant la grossesse ont un poids de naissance plus faible que celui des mères qui ont diminué leur consommation (Rosett et coll., 1983 ; Smith et coll., 1986).

L'alcool affecte le poids de naissance plus faiblement que le tabac. Une diminution de 80 grammes est rapportée pour les consommations modérées (1 à 2 verres/jour) et jusqu'à 160 grammes pour les fortes consommations (3 à 4 verres/jour) (Mills et coll., 1984). Pour les fumeuses, la différence est de l'ordre de 200 grammes (Euromac, 1992).

Un périmètre crânien réduit souvent associé à un poids de naissance diminué a été observé dans plusieurs études (Kaminski et Larroque, 1996).

Anomalies congénitales

Quelques études ont trouvé une augmentation de la fréquence de malformations non spécifiques en lien avec une consommation modérée d'alcool chez les mères, mais la plupart des autres études n'en ont pas trouvé (Kaminski et Larroque, 1996). Comme les anomalies congénitales ne sont pas très fréquentes, de très larges échantillons sont nécessaires pour pouvoir détecter des différences. Mills et coll. (1984) n'ont pas trouvé d'augmentation de la fréquence pour des consommations allant jusqu'à deux verres par jour.

Une métaanalyse sur la consommation modérée d'alcool au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas montré d'augmentation du risque de malformations fœtales (Polygénis et coll., 1998).

Certaines études ont essayé de tester l'hypothèse qu'une consommation modérée d'alcool pourrait être associée avec une forme atténuée d'anomalies faciales caractérisant le SAF. Des scores d'anomalies ont été créés à partir de particularités craniofaciales faisant partie du SAF. Des études ont montré une association entre la consommation d'alcool et ces scores (Rostand et coll., 1990 ; Day et coll., 1989 ; Ernhart et coll., 1987) pour des consommations élevées. Une relation dose-réponse a été trouvée entre le niveau de consommation et le risque de malformation craniofaciale (Rostand et coll., 1990). Les expérimentations animales suggèrent que le premier trimestre de la grossesse et la période périconceptionnelle seraient les plus à risque. On peut s'attendre à ce qu'une consommation excessive occasionnelle à un stade critique soit plus à risque qu'une consommation régulière modérée (Olsen et Tuntiseranee, 1995).

Système nerveux central

À la période néonatale, l'échelle de Brazelton a été utilisée pour mesurer le comportement de l'enfant à la naissance ; des études ont montré des liens entre une consommation élevée d'alcool pendant la grossesse et divers effets : plus de tremblements, une hyperexcitabilité et des anomalies dans l'orientation (Streissguth et coll., 1983 ; Jacobson et coll., 1984 ; Coles et coll.,1985 ; Smith et coll., 1986), ainsi que des anomalies de succion (Martin et coll.,1979) et du sommeil (Rosett et coll., 1979).

Effets à long terme sur le système nerveux central

Différents tests sont utilisés dans les études pour évaluer le développement de l'enfant : soit le développement global avec des tests de QI ou équivalent, soit le développement dans des domaines spécifiques tels que le langage, les processus neuropsychologiques, l'attention, la motricité… L'examen des enfants à un âge très jeune présente l'avantage d'une moins grande influence des facteurs d'environnement, mais les résultats ne sont pas très prédictifs du développement ultérieur. De nombreux facteurs ont un impact sur le développement et doivent être pris en compte dans les études, afin de ne pas attribuer

à l'alcool un effet provenant d'autres facteurs : cette prise en compte se fait au niveau statistique en ajustant sur ces facteurs appelés « de confusion ». D'autre part, il peut exister une interaction entre certains facteurs. Quand l'enfant grandit, les tests mesurent des capacités plus spécifiques, les enfants plus âgés répondant mieux aux demandes de l'enquêteur et les tests étant plus reproductibles. Les problèmes d'apprentissage deviennent apparents avec la scolarisation, aussi les conséquences d'un événement survenu pendant la grossesse ou la période périnatale peuvent ne devenir mesurables que longtemps après l'atteinte.

L'analyse des données a été effectuée dans ces études soit en comparant le développement moyen des enfants entre les différentes classes de consommation d'alcool, soit en régression linéaire en considérant l'alcool comme une variable quantitative et en supposant implicitement un effet linéaire. L'inconvénient de ce dernier type d'analyse est qu'on ne peut pas mettre en évidence de seuil et qu'une relation statistique observée peut provenir principalement des plus fortes consommatrices.

Cohorte de Seattle

Cette cohorte (*Seattle pregnancy and health study*) a été organisée par Streissguth et coll. (1980b) qui ont suivi une cohorte de 500 enfants de femmes blanches, de milieu plutôt favorisé, mariées, sélectionnées parmi 1 529 femmes recrutées en consultation prénatale à Seattle en 1974-1975 et interrogées au 5e mois de grossesse. La consommation d'alcool était mesurée par interrogatoire avant et pendant la grossesse. La cohorte a inclus toutes les femmes grandes consommatrices ou fumeuses, ainsi qu'un sous-échantillon de femmes non fumeuses, et non ou petites consommatrices. Les enfants ont été examinés à différents âges.

Pendant la petite enfance, le développement mental et moteur a été étudié avec les échelles de Bayley chez 462 enfants à 8 mois. Le MDI (*Mental development index*) était diminué pour des consommations à partir de 4 verres/jour (Streissguth et coll., 1980b). À 18 mois, il n'y avait pas de relation entre la consommation d'alcool pendant la grossesse et les scores aux tests de Bayley. L'intelligence a été mesurée à 4 ans chez 452 enfants (Streissguth et coll., 1989). Une consommation de 3 verres/jour était associée avec une diminution de 5 points du QI après ajustement sur les facteurs de confusion. L'attention, la vigilance et le temps de réaction ont été testés : plus la consommation d'alcool était élevée, plus le temps de réaction était long et moins bonnes étaient les performances. On observe également une baisse des performances pour la motricité fine et l'équilibre chez les enfants exposés (Barr et coll., 1990).

À 7 ans, parmi 482 enfants, une baisse du QI de 7 points a été observée, après ajustement, pour des consommations d'au moins 2 verres/jour. Une interaction était observée avec le niveau d'éducation et la taille de la famille : un bas

niveau d'éducation paternel, un nombre élevé d'enfants dans la famille étaient identifiés comme des facteurs augmentant l'effet de l'alcool sur le QI de l'enfant. Parmi les indicateurs, la consommation excessive occasionnelle (au moins 5 verres à une occasion) était également associée à des déficits cognitifs à 7 ans : les tests d'arithmétique et les tests d'une batterie neuropsychologique étaient liés à la consommation d'alcool, de même que le comportement noté par les instituteurs avec une distractibilité, une faible coopération et une mauvaise organisation (Streissguth et coll., 1992). Des anomalies au test de vigilance ont été observées pour des niveaux de consommation d'au moins 4 verres/jour.

À 11 ans, parmi 458 enfants, l'appréciation de l'instituteur sur les performances scolaires était associée à la consommation excessive occasionnelle. Les enfants étaient décrits comme étant facilement distraits et manquant de ténacité (Carmichael-Olson et coll., 1992). À 14 ans, parmi 462 enfants, l'exposition prénatale à l'alcool était liée à la mémoire, l'attention et une épreuve d'arithmétique et de lecture, avec une relation dose-effet. Les consommations excessives occasionnelles étaient un meilleur prédicteur que le nombre de verres par jour (Streissguth et coll., 1994a et b). Le comportement des adolescents était associé à la consommation d'alcool et aux consommations excessives occasionnelles ; les adolescents exposés montraient plus de sentiments négatifs, plus d'agressivité (Olson et coll., 1997).

Cette étude, la première et la plus complète, a montré des effets à long terme d'une consommation modérée d'alcool pendant la grossesse sur le SNC (développement mental et comportement à l'âge préscolaire et scolaire jusqu'à l'adolescence). Le seuil retrouvé en rapport avec les anomalies n'est pas constant aux différents âges des enfants : on observe plus fréquemment des relations à partir de 3 ou 4 verres/jour qu'à 2 verres/jour. Les relations sont plus fortes avec les consommations excessives occasionnelles qu'avec les consommations régulières, surtout quand l'enfant est plus âgé. Les consommations excessives occasionnelles (au moins 5 verres à une occasion) sont probablement un marqueur d'une consommation globalement plus importante. Les relations sont plus fortes pour la consommation avant grossesse que pendant la grossesse, et ce à toutes les étapes du suivi. Les auteurs considèrent la consommation avant grossesse comme la consommation du tout début de la grossesse. D'après les connaissances des mécanismes d'action, on s'attend à une relation plutôt avec les consommations pendant la grossesse qu'avant, mais la consommation pendant la grossesse pourrait être plus facilement sous-déclarée par les femmes que la consommation avant grossesse. Les points forts de cette étude sont la qualité de l'interrogatoire sur l'alcool, le choix de tests adaptés, une bonne prise en compte des facteurs de confusion, la taille de l'échantillon, la durée du suivi et le faible taux de perdus de vue. Cette étude est considérée comme l'étude de référence pour les effets de la consommation d'alcool pendant la grossesse.

Cohorte d'Ottawa

Cette étude (*Ottawa prenatal prospective study*) a porté sur le suivi d'une cohorte d'enfants jusqu'à l'âge de 6 ans ; 698 femmes ont été interrogées pendant la grossesse sur leur consommation d'alcool ; un échantillon de femmes a été sélectionné pour le suivi de leur consommation d'alcool, de tabac et de marijuana (Fried et Watkinson, 1988). L'échantillon comprenait des femmes de niveau socioéconomique plutôt élevé et qui buvaient très peu de boissons alcooliques. À 1 an (217 enfants), il n'y avait pas de relation avec la consommation d'alcool ; à 2 ans (153 enfants), le développement mental évalué par l'échelle de Bayley et une échelle de compréhension verbale était lié à la consommation d'alcool (Fried et Watkinson, 1988). À 3 ans (133 enfants), on observait un lien avec l'échelle de compréhension verbale, mais pas avec le test de développement psychomoteur (Fried et Watkinson, 1990). L'analyse a porté sur la comparaison des mères ayant consommé moins de 0,3 verre/jour (0,13 oz AA/j) et 0,3 verre ou plus par jour. À 4 ans, il n'y avait pas de liaison ni avec le développement psychomoteur, ni avec le test de langage. À 6 ans (Fried et coll., 1992), il n'y a quasiment aucun lien avec les indicateurs utilisés. Dans cette étude, les niveaux de consommation d'alcool des femmes sont très faibles (seules quatre femmes consommaient plus de 3 verres/jour), ce qui peut expliquer que les résultats ne soient pas très stables et que les liaisons avec l'alcool semblent diminuer au cours du temps.

Cohorte de Cleveland

À Cleveland, le suivi d'une cohorte de 359 enfants nés à terme a été réalisé (Greene et coll., 1990). Les femmes ont été recrutées en consultation prénatale en utilisant le *Michigan alcoholism screening test* (MAST). L'échantillon a été constitué en prenant toutes les femmes ayant un score d'au moins 5 au MAST et un groupe de femmes qui avaient un score inférieur à 5, appariées sur l'origine ethnique, le tabac et la parité. Les mères étaient de niveau socioculturel plutôt défavorisé. Les enfants ont été examinés à 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans 10 mois avec des tests du développement psychomoteur et des épreuves de langage (Greene et coll., 1990, 1991a et b) et d'attention (Boyd et coll., 1991). La consommation prénatale d'alcool n'était pas associée avec les mesures cognitives des enfants ou avec un test de vigilance, après exclusion d'un enfant ayant un diagnostic de syndrome d'alcoolisation fœtale. Dans cette étude, on ne retrouve aucun effet de l'alcool à long terme sur le développement du système nerveux, mais le niveau d'exposition était très faible : dans la catégorie la plus haute (> 1 verre/jour), il n'y avait que 6 à 8 femmes selon les âges d'examen des enfants.

Autres études

Russel et coll. à Buffalo (1991) aux États-Unis n'ont pas mis en évidence d'association entre le niveau de consommation déclarée et le développement intellectuel parmi 175 enfants examinés à 6 ans. Chez les 10 enfants dont les mères étaient classées comme ayant un « problème d'alcool », des scores

d'intelligence verbale et une mesure du langage étaient diminués. Dans cette étude, il existe un fort taux de perdus de vue ; dans l'échantillon de suivi, 16 femmes consommaient 2 verres ou plus/jour.

Dans une étude européenne (Euromac, 1992), 1 240 enfants ont été examinés à 18 mois et testés avec les échelles de Bayley. Dans cette étude, 2,4 % (33 femmes) consommaient 2 verres ou plus/jour. Après ajustement, aucune relation n'a été trouvée entre la consommation d'alcool et le développement mental ou psychomoteur d'une part, et les scores d'attention et d'activité d'autre part. Le développement des enfants de femmes abstinentes était même moins favorable à celui des enfants des consommatrices d'alcool. Mais le groupe des abstinentes totales peut inclure des consommatrices excessives niant toute consommation.

Jacobson et coll. (1993a) ont suivi un échantillon de femmes sélectionnées à leur première visite prénatale à Détroit, aux États-Unis. La plupart étaient de niveau social défavorisé et non mariées. À 13 mois, 45 enfants de femmes ayant consommé au moins 1 verre/jour et 337 enfants de femmes ayant une consommation inférieure ont été examinés avec les échelles de Bayley. Les développements psychomoteur (PDI) et mental (MDI) étaient reliés à la consommation d'alcool considérée en variable quantitative, cette liaison étant plus importante chez les enfants de femmes âgées de plus de 30 ans. Le pourcentage de MDI inférieur au 10e percentile était doublé chez les enfants de femmes ayant consommé au moins 1 verre/jour (n = 45) et on observe une association avec le PDI à partir de 2 verres/jour. Les résultats de tests plus spécifiques ont été publiés ultérieurement (Jacobson et coll., 1993a et b, 1994, 1998). À 6 mois, un test sur la vitesse des processus cognitifs a montré un temps de réaction plus long et un nombre moindre de réponses rapides chez les enfants exposés. L'incidence du nombre de réponses rapides était diminuée à partir d'une consommation de 1 verre/jour. À 6 et 12 ou 13 mois, d'autres tests réalisés ont montré une relation dose-effet avec un temps de fixation plus lent, de plus bas scores pour la complexité de jeu et de plus longues périodes d'exploration d'un jeu. Cette étude montre donc des liens a partir de 1 à 2 verres/jour, avec de nombreux indicateurs testés, pour un échantillon de petite taille, ce qui pose le problème des tests multiples.

À Roubaix, une étude a suivi 160 enfants à l'âge de 4 mois 1/2 (Larroque et coll., 1995 ; traduction française dans Larroque et coll., 1996). Les femmes avaient été interrogées sur leur consommation d'alcool à la première visite prénatale. On observe une différence de 7 points à l'échelle intellectuelle générale du test de McCarthy selon que les mères consommaient ou non au moins 3 verres de boissons alcooliques par jour pendant la grossesse, après ajustement sur le sexe, le rang de naissance, le niveau d'études de la mère, un score de stimulations familiales, la situation familiale, l'activité professionnelle de la mère, l'âge de l'enfant à l'examen et l'examinateur. Les enfants exposés avaient également un plus grand nombre d'anomalies neurologiques mineures (Larroque et coll., 2000).

Deux études portant sur de petits échantillons de moyennes ou grandes consommatrices ont comparé le développement des enfants à 2 ans (Autti-Ramo et coll., 1992) et 5 et 7 ans (Coles et coll., 1991 ; Brown et coll., 1991), selon que la mère avait ou non cessé de consommer de l'alcool en cours de grossesse. Ces deux études montrent que les enfants exposés ont en moyenne un moins bon développement intellectuel en comparaison des enfants de petites buveuses ou à une population de référence, quelle que soit la durée d'exposition. Les enfants nés de mères ayant cessé de boire de l'alcool en cours de grossesse étaient en situation intermédiaire entre ceux des non-buveuses et ceux dont la mère avait consommé de l'alcool tout au long de la grossesse.

Au total, plusieurs études longitudinales chez des enfants d'âge préscolaire et plus âgés suggèrent que l'exposition prénatale à l'alcool peut avoir des effets durables sur le développement intellectuel des enfants et les performances scolaires à des niveaux bien inférieurs à ceux associés au syndrome d'alcoolisme fœtal. Un décalage en moyenne de 7 points de QI équivaut à un demi écart-type de la distribution. On doit considérer le coût global d'une telle baisse du QI dans la population plutôt que le risque individuel, car un tel décalage double théoriquement, en cas d'exposition, le nombre d'enfants avec un QI inférieur à 70 et diminue d'autant le nombre d'enfants avec un QI supérieur à 130. La littérature montre ces effets plus souvent pour des consommations à partir 2 verres/jour, mais seules des études portant sur un nombre très élevé de sujets peuvent mettre en évidence des déficits à des doses inférieures. Des déficits au niveau du comportement ou de la socialisation ont aussi été observés (Brown et coll., 1991 ; Jacobson et coll., 1998 ; Carmichael-Olson et coll., 1992).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré un petit retard de croissance chez des enfants exposés à l'alcool de façon modérée pendant la grossesse (Day et coll., 1989 ; Jacobson et coll., 1994 ; Larroque et coll., 1998). Ce retard pour la taille ou le périmètre crânien a été observé jusqu'à 6 ans (Day et coll., 1994 ; Sampson et coll., 1994).

En conclusion, l'effet le plus grave de l'exposition prénatale à l'alcool, le SAF, apparaît seulement pour des consommations très élevées. Des risques pour le développement mental ou neurologique de l'enfant ont été observés à partir de 2 verres/jour. La consommation excessive occasionnelle d'au moins 5 verres/jour pendant la grossesse était liée à des déficits cognitifs dans deux études (Streissguth et coll., 1992 ; Jacobson et Jacobson, 1999). 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. En effet, l'expérimentation animale montre qu'une consommation rapportée en moyenne par jour peut conduire à des interprétations erronées, car l'ingestion d'une dose donnée d'alcool sur une courte période aboutit à un pic d'alcoolémie plus élevé et entraîne plus de dommages neuronaux et

d'anomalies fonctionnelles que la même dose ingérée sur plusieurs jours (Bonthius et West, 1990 ; Jacobson et Jacobson, 1999).

Les données expérimentales, cliniques et épidémiologiques sont en accord et montrent que l'organisme humain est vulnérable à l'exposition à l'alcool pendant la période prénatale, celle-ci étant la cause de déficits à long terme sur le fonctionnement du SNC. Les données épidémiologiques montrent des effets négatifs pour des consommations à partir de 2 verres de boissons alcooliques par jour sur le poids de naissance et sur les fonctions cognitives. Certaines études ont mis en évidence une relation dose-effet. Il est donc conseillé aux femmes enceintes de ne pas boire de boissons alcooliques pendant la grossesse. Les consommations excessives occasionnelles sont à éviter pendant toute la durée de la grossesse et même dès qu'elle est en projet, afin d'éviter une exposition au tout début de la gestation.

Bibliographie

ALLEBECK P, OLSEN J. Alcohol and fetal damage. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 329S-332S

AUTTI-RAMO I, KORKMAN M, HILAKIVI-CLARKE L, LEHTONEN M, HALMESMAKI E et coll. Mental development of 2-year-old children exposed to alcohol in utero. *J Pediatr* 1992, **120** : 740-746

BARR HB, STREISSGUTH AP, DARBY BL, SAMPSON PD. Prenatal exposure to alcohol, caffeine, tobacco, and aspirin : effects on fine and gross motor performance in 4-year-old children. *Dev Psychol* 1990, **26** : 339-348

BLONDEL B, DU MAZAUBRUN C, BREART G. Enquête nationale périnatale 1995. Rapport de fin d'étude. Inserm Unité 149 Paris, 1996

BLONDEL B, NORTON J, DU MAZAUBRUN C, BREART G. Enquête nationale périnatale 1998. Rapport de fin d'étude. Inserm Unité 149 Paris, 1999

BONTHIUS DJ, WEST JR. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats : increased brain damage with binge exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 107-118

BOYD TA, ERNHART CB, GREENE TH, SOKOL RJ, MARTIER S. Prenatal alcohol exposure and sustained attention in the preschool years. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 49-55

BROWN RT, COLES CD, SMITH IE, PLATZMAN KA, SILVERSTEIN J et coll. Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. Attention and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 369-376

CARMICHAEL-OLSON H, SAMPSON DP, BARR H, STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN F. Prenatal exposure to alcohol and school problems in late childhood : A longitudinal study. *Dev Psychopathol* 1992, **4** : 341-359

CLARREN SK, SMITH DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978, **298** : 1063-1067

COLES CD, SMITH I, FERNHOFF PM, FALEK A. Neonatal neurobehavioral characteristics as correlates of maternal alcohol use during gestation. *Alcohol Clin Exp Res* 1985, **9** : 454-460

COLES CD, BROWN RT, SMITH IE, PLATZMAN KA, ERICKSON S, FALEK A. Effects of prenatal alcohol exposure at school age. I. Physical and cognitive development. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 357-367

DAY NL, JASPERSE D, RICHARDSON G, ROBLES N, SAMBAMOORTHI U et coll. Prenatal exposure to alcohol : effect on infant growth and morphologic characteristics. *Pediatrics* 1989, **84** : 536-541

DAY NL, RICHARDSON GA, GEVA D, ROBLES N. Alcohol, marijuana, and tobacco : effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 786-794

DEHAENE P, CREPIN G, DELAHOUSSE G, QUERLEU D, WALBAUM R et coll. Aspects épidémiologiques du syndrome d'alcoolisme fœtal. 45 cas. *Nouv Presse Med* 1981, **10** : 2639-2643

DEHAENE P, SAMAILLE-VILLETTE C, BOULANGER-FASQUELLE P, SUBTIL D, DELAHOUSSE G et coll. Diagnostic et prévalence du syndrome d'alcoolisme fœtal en maternité. *Presse Med* 1991, **20** : 1002

DEHAENE P. La grossesse et l'alcool. Presses Universitaires de France, Que Sais-Je, Paris, 1995

ERNHART CB, SOKOL RJ, MARTIER S, MORON P, NADLER D et coll. Alcohol teratogenicity in the human : a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 33-39

EUROMAC. A European Concerned Action : Maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : S1-S87

FAMY C, STREISSGUTH AP, UNIS AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 552-554

FRIED PA, WATKINSON B. 12- and 24-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1988, **10** : 305-313

FRIED PA, WATKINSON B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behavior Pediatrics* 1990, **11** : 49-58

FRIED PA, WATKINSON B, GRAY R. A follow-up study of attentional behavior in 6 year old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14** : 299-311

GODDARD E. Drinking in England and Wales in the late 1980s. London : HMSO,1991

GREENE T, ERNHART CB, MARTIER S, SOKOL R, AGER J. Prenatal alcohol exposure and language development. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 937-945

GREENE T, ERNHART CB, AGER J, SOKOL RJ, MARTIER S, BOYD TA. Prenatal alcohol exposure and cognitive development in the preschool years. *Neurotoxicol Teratol* 1991a, **13** : 57-68

GREENE T, ERNHART CB, SOKOL RJ, MARTIER S, MARLER MR et coll. Prenatal alcohol exposure and preschool physical growth : a longitudinal analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 1991b, **5** : 905-912

GUIGNON N. Les consommations d'alcool, de tabac et de psychotropes en France en 1991-1992 (Alcohol, tobacco and psychotropic drugs consumption in France in 1991-1992) Solidarité-Santé ; études statistiques 1994, **1** : 171-85

HARLAP S, SHIONO PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980, **2** : 173-176

JACOBSON SW, FEIN GG, JACOBSON JL, SCAWARTZ PM, DOWLER JK. Neonatal correlates of prenatal exposure to smoking, caffeine, and alcohol. *Infant Behavior Dev* 1984, **7** : 253-265

JACOBSON JL, JACOBSON SW, SOKOL RJ, MARTIER SS, AGER JW, KAPLAN-ESTRIN MG. Teratogenic effects of alcohol on infant development. *Alcohol Clin Exp Res* 1993a, **17** : 174-183

JACOBSON SW, JACOBSON JL, SOKOL RJ, MARTIER SS, AGER JW. Prenatal alcohol exposure and infant information processing ability. *Child Dev* 1993b, **64** : 1706-1721

JACOBSON SW, JACOBSON JL, SOKOL RJ. Effects of fetal alcohol exposure on infant reaction time. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1125-1132

JACOBSON JL, JACOBSON SW, SOKOL RJ, AGER JW JR. Relation of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 345-351

JACOBSON JL, JACOBSON SW. Drinking moderately and pregnancy. Effects on child development. *Alcohol Res Health* 1999, **23** : 25-30

JESSOR R, GRAVES TD, HANSON RC, JESSOR SL. Society, personality and deviant behavior : a study of a tri-ethnic community. HOLT, RINEHART, WINSTON, eds. New York, 1968

JONES KL, SMITH DW, ULLELAND CN, STREISSGUTH P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973, **1** : 1267-1271

KAMINSKI M, RUMEAU-ROUQUETTE C, SCHWARTZ D. Consommation d'alcool chez les femmes enceintes et issue de la grossesse. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1976, **24** : 27-40

KAMINSKI M, LELONG N, BEAN K, CHWALOW J, SUBTIL D. Change in alcohol, tobacco and coffee consumption in pregnant women : evolution between 1988 and 1992 in an area of high consumption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995a, **60** : 121-128

KAMINSKI M. Tabac, alcool et grossesse. *In* : Obstétrique. PAPIERNICK E, PONS JC, CABROL D, éds. Flammarion. Médecine-Sciences Paris, 1995b

KAMINSKI M, LARROQUE B. Alcohol use during pregnancy and its effect on developmental outcome. *In :* Alcohol, pregnancy and the developping child. SPOHR HS, STEINHAUSEN HC, eds. Cambridge University Press, Cambridge 1996 : 41-62

KELLY SJ, DAY N, STREISSGUTH AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 143-149

KESMODEL U, OLSEN SF, SECHER NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery ? *Epidemiology* 2000, **11** : 512-518

LARROQUE B. Alcohol and the fetus. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : S8-S16

LARROQUE B, KAMINSKI M, LELONG N, SUBTIL D, DEHAENE P. Effects of birth weight of alcohol and caffeine consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 941-950

LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, DELFOSSE MJ, QUERLEU D. Moderate prenatal alcohol exposure and psychomotor development at preschool age. *Am J Public Health* 1995, **85** : 1654-1661

LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, DELFOSSE MJ, QUERLEU D. Exposition prénatale à l'alcool et développement psychomoteur à l'âge préscolaire. *Jobgyn* 1996, **4** : 324-333

LARROQUE B, KAMINSKI M. Prenatal alcohol exposure and development at preschool age : main results of a French study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 295-303

LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, QUERLEU D. Prenatal alcohol exposure and signs of minor neurological dysfunction at preschool age. *Dev Med Child Neurol* 2000, **42** : 508-514

LARSSON G. Prevention of fetal alcohol effects. An antenatal program for early detection of pregnancies at risk. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983, **62** : 171-178

LELONG N, KAMINSKI M, CHWALOW J, BEAN K, SUBTIL D. Attitudes and behavior of pregnant women and health professionals towards alcohol and tobacco consumption. *Patient Educ Couns* 1995, **25** : 39-49

LEMOINE P, HAUROUSSEAU H, BORTEYRU JP. Les enfants de parents alcooliques : anomalies observées. *Ouest medical* 1968, **25** : 476-482

LESURE JF. L'embryofœtopathie alcoolique à l'île de la Réunion : un drame social. *Rev Pédiatrie* 1988, **6** : 265-271

MAILLARD T, LAMBLIN D, LESURE JF, FOURMAINTRAUX A. Incidence of fetal alcohol syndrome on the southern part of Reunion Island. *Teratology* 1999, **60** : 51-52

MARTIN DC, MARTIN JC, STREISSGUTH AP, LUND CA. Sucking frequency and amplitude in newborns as a function of maternal drinking and smoking. *Curr Alcohol* 1979, **5** : 359-366

MATTSON SN, RILEY EP, DELIS DC, STERN C, JONES KL. Verbal learning and memory in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 810-816

MATTSON SN, RILEY EP. A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 279-294

MATTSON SN, RILEY EP. Implicit and explicit memory functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *J Int Neuropsychol Soc* 1999, **5** : 462-471

MATTSON SN, RILEY EP. Parent ratings of behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure and IQ-matched controls. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 226-231

MILLS JL, GRAUBARD BI, HARLEY EE, RHOADS GG, BERENDES HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe ? *JAMA* 1984, **252** : 1875-1879

NANSON JL, HISCOCK M. Attention deficits in children exposed to alcohol prenatally. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 656-661

OLEGARD R, SABEL KG, ARONSSON M, SANDIN B, JOHANSSON PR et coll. Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy. Retrospective and prospective studies. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979, **275** : 112-121

OLSEN J, BOLUMAR F, BOLDSEN J, BISANTI L. Does moderate alcohol intake reduce fecundability ? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 206-212

OLSEN J, TUNTISERANEE P. Is moderate alcohol intake in pregnancy associated with the craniofacial features related to the fetal alcohol syndrome ? *Scand J Soc Med* 1995, **23** : 156-161

OLSON HC, STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, BARR HM, BOOKSTEIN FL, THIEDE K. Association of prenatal alcohol exposure with behavioral and learning problems in early adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1187-1194

POLYGENIS D, WHARTON S, MALMBERG C, SHERMAN N, KENNEDY D et coll. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations : a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol* 1998, **20** : 61-67

ROEBUCK TM, SIMMONS RW, MATTSON SN, RILEY EP. Prenatal exposure to alcohol affects the ability to maintain postural balance. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 252-258

ROEBUCK TM, MATTSON SN, RILEY EP. Behavioral and psychosocial profiles of alcohol-exposed children. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1070-1076

ROSETT HL, SNYDER P, SANDER LW, LEE A, COOK P, WEINER L, GOULD J. Effects of maternal drinking on neonate state regulation. *Dev Med Child Neurol* 1979, **4** : 464-473

ROSETT HL, WEINER L, LEE A, ZUCKERMAN B, DOOLING E, OPPENHEIMER E. Patterns of alcohol consumption and fetal development. *Obstet Gynecol* 1983, **61** : 539-546

ROSTAND A, KAMINSKI M, LELONG N, DEHAENE P, DELESTRET I et coll. Alcohol use in pregnancy, craniofacial features, and fetal growth. *J Epidemiol Community Health* 1990, **44** : 302-306

RUSSELL M, CZARNECKI DM, COWAN R, MCPHERSON E, MUDAR PJ. Measures of maternal alcohol use as predictors of development in early childhood. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 991-1000

SAMPSON PD, BOOKSTEIN FL, BARR HM, STREISSGUTH AP. Prenatal alcohol exposure, birthweight, and measures of child size from birth to age 14 years. *Am J Public Health* 1994, **84** : 1421-1428.

SAMPSON PD, STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN FL, LITTLE RE, CLARREN SK et coll. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 1997, **56** : 317-326

SOKOL RJ, AGER J, MARTIER S, DEBANNE S, ERNHART C et coll. Significant determinants of susceptibility to alcohol teratogenicity. *Ann N Y Acad Sci* 1986, **477** : 87-102

SOKOL RJ, CLARREN SK. Guideliness for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring. *Alcoholism* 1989, **13** : 597-598

SOKOL RJ, MARTIER JW, JACOBSON S, JACOBSON J. Fetal alcohol syndrome (FAS) : new definition, new prospective sample, same etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : A260-285

SMITH IE, COLES CD, LANCASTER J, FERNHOFF PM, FALEK A. The effect of volume and duration of prenatal ethanol exposure on neonatal physical and behavioral development. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986, **8** : 375-381

SPOHR HL, WILLMS J, STEINHAUSEN HC. The fetal alcohol syndrome in adolescence. *Acta Paediatr Suppl* 1994, **404** : 19-26

STRATTON K, HOWE C, BATTAGLIA F. Fetal alcohol Syndrome : Diagnosis, Epidemiology, Prevention and Treatment. Whashington DC : National academy press, 1996 : 4-21

STREISSGUTH AP, LANDESMAN-DWYER S, MARTIN JC, SMITH DW. Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Science* 1980a, **209** : 353-361

STREISSGUTH AP, BARR HM, MARTIN DC, HERMAN CS. Effects of maternal alcohol, nicotine, and caffeine use during pregnancy on infant mental and motor development at eight months. *Alcohol Clin Exp Res* 1980b, **4** : 152-164

STREISSGUTH AP, BARR HM, MARTIN DC. Maternal alcohol use and neonatal habituation assessed with the Brazelton scale. *Child Dev* 1983, **54** : 1109-1118

STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, BARR HM, CLARREN SK, MARTIN DC. Studying alcohol teratogenesis from the perspecive of the fetal alcohol syndrome : methodological and statistical issues. *Ann N Y Acad Sci* 1986, **477** : 63-86

STREISSGUTH AP, BARR HM, SAMPSON PD, DARBY BL, MARTIN DC. IQ at age 4 in relation to maternal alcohol use and smoking during pregnancy. *Dev Psychology* 1989, **25** : 3-11

STREISSGUTH AP, BARR HM, SAMPSON PD. Moderate prenatal alcohol exposure : effects on child IQ and learning problems at age 7 1/2 years. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 662-669

STREISSGUTH AP, AASE JM, CLARREN SK, RANDELS SP, LADUE RA, SMITH DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991, **265** : 1961-1967

STREISSGUTH AP, BARR HM, SAMPSON PD. Alcohol use during pregnancy and child development : a longitudinal, prospective, study of human behavioral teratology. *In* : Longitudinal studies of children at psychological risk : Cross national perspectives. GREENBAUM CW, AUERBACH JG, eds. 1992

STREISSGUTH AP, BARR HM, CARMICHAEL-OLSON H, SAMPSON PD, BOOKSTEIN FL, BURGESS DM. Drinking during pregnancy decrease word attack and arithmetic scores on standardized test : adolescent data from a population based prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994a, **18** : 248-254

STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, CARMICHAEL-OLSON H, BOOKSTEIN FL, BARR HM et coll. Maternal drinking during pregnancy : attention and short-term memory in 14 years-old offspring-A longitudinal prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994b, **18** : 202-218

STREISSGUTH AP, BARR HM, KOGNA J, BOOKSTEIN FL. Understanding the occurrence od secondary disabilities in clients with fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol effects (FAE) : final report. Seattle, WA : University of Whashington School of Medecine, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Fetal Alcohol and drug unit, 1996

STREISSGUTH AP. Fetal alcohol syndrome. A guide for families and communities. BROOKES PH, ed. Baltimore, 1997

THOMAS SE, KELLY SJ, MATTSON SN, RILEY EP. Comparison of social abilities of children with fetal alcohol syndrome to those of children with similar IQ scores and normal controls. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 528-533

TOLO KA, LITTLE RE. Occasional binges by moderate drinkers : implications for birth outcomes. *Epidemiology* 1993, **4** : 415-420

UECKER A, NADEL L. Spatial locations gone awry : object and spatial memory deficits in children with fetal alcohol syndrome. *Neuropsychologia* 1996, **34** : 209-223

VERKERK PH. The impact of alcohol misclassification on the relationship between alcohol and pregnancyoutcome. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : S33-S37

WATERSON EJ, MURRAY-LYON IM. Screening for alcohol related problems in the antenatal clinic ; an assessment of different methods. *Alcohol Alcohol* 1989, **24** : 21-30

WILLIAMS GD, DEBAKEY SF. Changes in levels of alcohol consumption : United States, 1983-1988. *Br J Addict* 1992, **87** : 643-648

9

Effets de l'alcool sur les performances cognitives du sujet âgé

Les démences sont l'une des causes majeures de la perte d'autonomie et de l'entrée en institution des personnes âgées. Avec une prévalence d'environ 5 %, on peut estimer qu'il existe en France, en 2000, 350 000 à 400 000 personnes démentes (Berr, 1998). Le vieillissement de la population laisse présager une augmentation de ces chiffres. Le DSM-IV (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition*) définit la démence comme le fait de présenter une altération importante des fonctions cognitives entraînant une perte d'autonomie dans les activités de la vie de tous les jours. Où se situe la limite entre un trouble de la mémoire isolé et un véritable début de démence ? La survenue d'une démence n'est pas, en règle générale, un phénomène brutal. C'est le stade ultime d'une détérioration cognitive dont la vitesse varie considérablement d'un individu à l'autre. La maladie d'Alzheimer (MA), démence dégénérative, représente environ 70 % des démences chez le sujet âgé, les démences d'origine vasculaire représentant la majorité des autres cas (Fratiglioni, et coll., 2000a).

Facteurs de risque de démence

Les études conduites depuis une dizaine d'années ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque ou de protection dont la relation avec la survenue d'une maladie d'Alzheimer ou d'une détérioration cognitive a été complètement ou partiellement établie (Fratiglioni, 1996 ; Launer et coll., 1999). L'âge est ainsi le premier facteur de risque de démence et de MA, l'incidence de la maladie augmentant de manière exponentielle avec l'âge.

Le polymorphisme du gène de l'apolipoprotéine E est un élément important dans cette pathologie : la présence de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E augmente fortement le risque de maladie d'Alzheimer (*odds ratio* de 4 à 8 selon les études) et, plus généralement, de troubles cognitifs. À ces deux facteurs, on doit ajouter le niveau d'études, les sujets ayant un bas niveau d'études présentant un risque de démence plus important (Letenneur et coll., 2000). Actuellement, la place des facteurs de risque de pathologies vasculaires est de plus en

plus mise en avant dans les démences, que l'on parle de maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire (Guo et coll., 1997).

Effets d'une consommation modérée d'alcool sur la démence

Alors que les effets négatifs d'une forte consommation d'alcool sur la santé et sur le fonctionnement cognitif du sujet âgé ne font pas l'objet de controverses, les effets liés à des consommations modérées dans le fonctionnement cognitif sont discutés. L'hypothèse d'un rôle bénéfique potentiel d'une consommation modérée d'alcool est un des corollaires de travaux relativement anciens réalisés chez des sujets jeunes (Baum-Baiker, 1985). Parmi les effets bénéfiques d'une consommation légère ou modérée était décrite l'amélioration de certaines performances cognitives (résolution de problèmes, mémoire à court terme), avec un effet facilitant limité à la période de consommation. D'autres effets comme une réduction de la réponse physiologique au stress, une amélioration de l'expression des affects et une diminution des symptômes dépressifs étaient également observés. La consommation régulière modérée d'alcool serait associée à des facultés cognitives supérieures en comparaison avec des sujets abstinents (Peele et Brodsky, 2000). De plus, l'alcool à dose modérée, dont les effets positifs sur les maladies vasculaires sont maintenant reconnus, pourrait également avoir des effets sur le fonctionnement cognitif.

Cette hypothèse d'une relation entre consommation modérée d'alcool et réduction du risque de déclin cognitif doit maintenant être examinée au vu des résultats d'études dont la méthodologie s'est améliorée dans les dix dernières années.

Consommation d'alcool et maladie d'Alzheimer

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. Tabac et alcool sont très souvent les deux facteurs analysés et publiés conjointement. Les résultats de ces études ne permettaient pas de dégager de tendances en faveur d'un rôle de la consommation d'alcool dans le risque de démence chez les sujets âgés. Les effectifs étaient souvent faibles, d'où l'intérêt de la publication en 1991 d'une métaanalyse (Graves et coll., 1991) qui regroupait six études américaines et européennes (Italie, Pays-Bas) permettant de quantifier la consommation. Cette analyse ne montrait aucun effet de la consommation d'alcool sur le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, quel que soit le niveau de consommation considéré (nul, léger, modéré, élevé). Dans ces

études cas-témoins, où l'information sur la consommation d'alcool des cas ne

Tableau 9-I : Consommation d'alcool et performances cognitives chez le sujet âgé (études transversales)

Références Études	Population	Méthodologie	Résultats
Hendrie et coll., 1996 Indianapolis, États-Unis	2 040 H/F Afro-Américains > 65 ans (âge moyene : 74 ans) Échantillon représentatif	Consommation d'alcool détaillée par semaine, analyse en 4 classes (actuelle et passée) Test composite sur l'ensemble de la cognition et tests de mémoire	↗ scores à tous les tests pour 4-10 verres/semaine *vs* abstinents ou > 10 verres/semaine Identique si consommation actuelle ou passée Ajustement sur âge, sexe, éducation, AVC, HTA, dépression et antécédents familiaux de démence
Christian et coll., 1995 *US army*, États-Unis	4 739 H jumeaux Nés entre 1917 et 1927	Consommation d'alcool recueillie en 1970 et 1990 par questionnaire sur une semaine puis 7 groupes (non-buveurs, ex-buveurs et buveurs actuels en quintiles) Évaluation téléphonique de la cognition	Effet protecteur modeste retrouvé chez les anciens buveurs avec des consommations modérées Ajustement sur âge et éducation
Elwoood et coll., 1999 *Caerphilly study of heart disease and stroke*, Grande-Bretagne	1 870 H 55-69 ans Échantillon représentatif	Consommation d'alcool hebdomadaire basée sur déclarations puis 6 groupes (non-buveurs, ex-buveurs et buveurs actuels en quartiles) Batterie complète de tests cognitifs dont le MMSE	Aucune relation significative quel que soit le test ↘ fonctions cognitives pour ex-buveurs (sujets plus d'antécédents médicaux) Ajustement sur âge, classe sociale, médicaments et dépression
Carmelli et coll. 1999 Boston, États-Unis	589 H (étude de jumeaux) 63 ans Population de Christian et coll., 1995	Analyse transversale au sein d'une cohorte Consommation d'alcool évaluée en verres/semaine à 3 examens 3 tests cognitifs (DSS, BVRT, MMSE)	↘ mauvaise performance pour < 1 verre/jour (OR : 0,6, IC 95 % 0,4-0,9) Ajustement sur âge, éducation et facteurs cardiovasculaires

H : hommes ; F : femmes ; AVC ; accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; BVRT : *Benton visual retention test ;* DSS : *Digit symbol substitution ;* MMSE : *mini-mental state examination*

peut être obtenue que grâce à un informant, les biais de recueil sont importants. De plus, les cas étudiés étaient le plus souvent recrutés dans des cliniques neurologiques et n'étaient pas représentatifs de la maladie. L'analyse de la littérature, faite par Tyas en 1996, est basée sur une dizaine d'études et concluait aussi à l'absence d'association entre consommation d'alcool et risque de MA, tout en remarquant l'exclusion des cas avec fortes consommation d'alcool. La seule observation d'un effet protecteur de l'alcool dans une étude sur les formes préséniles (débutant avant 60 ans) de la MA était qualifiée de « surprenante » (Ferini-Strambi et coll., 1990) et n'était pas du tout reprise dans la discussion.

Seules deux études longitudinales ont porté sur les cas incidents de démence et de maladie d'Alzheimer. La première étude (Hebert et coll., 1992), américaine, ne privilégiait dans la présentation des résultats aucune hypothèse. L'analyse aurait pu permettre de mettre en évidence aussi bien un rôle délétère de l'alcool en quantité importante sur le fonctionnement cognitif que son rôle protecteur en quantité modérée. Le suivi sur 3 ans a permis de diagnostiquer 76 cas incidents de démences chez 513 hommes et femmes de plus de 65 ans, sélectionnés comme un groupe à risque de démences dans la population générale. Aucune association significative n'était retrouvée à partir de l'étude des consommations déclarées pour l'année précédant l'inclusion. Le nombre de sujets et de cas de démences limitait la puissance de cette étude, dont l'analyse incluait les facteurs de risque classiques (âge, sexe, éducation).

La deuxième étude longitudinale, française, l'étude PAQUID (« QUID des personnes âgés »), a porté sur 2 273 sujets de plus de 65 ans vivant initialement à leur domicile. Au cours des 3 années de suivi, 96 cas incidents de démence, dont 66 de MA, ont été diagnostiqués selon les critères les plus fréquemment proposés dans la littérature (Orgogozo et coll., 1997). Dans le questionnaire initial, le nombre de verres de vin habituellement consommés était recherché. Le risque de démence était significativement diminué dans le groupe consommant 3 à 4 verres standards/jour, la référence étant les non-consommateurs, abstinents ou buvant moins d'un verre/semaine (risque relatif (RR) : 0,19, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,05-0,66), après ajustement sur l'âge, le sexe, l'éducation, la profession et le niveau initial cognitif estimé par le *mini-mental state examination* (MMSE). Dans les deux autres catégories de consommation, les risques relatifs ne sont pas significatifs pour les sujets qui boivent moins de 2 verres par jour (RR : 0,81, IC 95 % : 0,5-1,3) ou plus de 5 verres par jour (RR : 0,31, IC 95 % ; 0,04-2,4). Des chiffres similaires sont retrouvés si l'on restreint l'analyse aux cas de MA (RR : 0,28, IC 95 % : 0,08-0,99 dans le groupe consommant 3 à 4 verres standards/jour). Les données n'ont pas été analysées séparément selon le sexe, mais l'analyse est ajustée sur ce facteur. Depuis cette première publication, une nouvelle analyse a été publiée utilisant des modèles statistiques plus complexes, prenant en compte les modalités de constitution de l'échantillon (Lemeshow et coll., 1998) ; les résultats obtenus sont similaires.

Aucune autre étude sur des cas incidents de démence n'a fait l'objet de publications à ce jour, et le risque d'un biais de publication (non publication de résultats négatifs) est possible.

Consommation d'alcool et fonctionnement cognitif

Même si une détérioration cognitive n'est pas nécessairement suivie d'une évolution vers la démence, il est légitime d'examiner la relation alcool-fonctions cognitives. Ce type d'études repose sur les données alcool rapportées par le sujet.

Études transversales

Dans les études transversales où consommation d'alcool et performances cognitives sont appréciées dans la même période, ce biais d'interrogatoire peut être différentiel si les sujets présentant des troubles cognitifs ont des réponses modifiées par ces troubles. Ce problème vient s'ajouter à celui habituel des sous-déclarations intentionnelles qui peuvent être ou non différentielles (selon la morbidité associée ou le sexe par exemple). Dans toutes les études présentées dans les tableaux 9.I et 9.II, il existe des différences importantes dans le mode de recueil des consommations d'alcool et le traitement statistique de ces données. Les consommations peuvent être relevées sur une journée ou être basées sur un volume hebdomadaire. L'abstinence peut être définie au moment de l'interrogatoire ou sur l'ensemble de la vie du sujet. Ces disparités rendent difficiles les comparaisons entre études. De plus, toutes ces enquêtes n'ont pas inclus les mêmes variables de confusion (sexe, âge, éducation, profession, revenus...).

Les résultats des analyses transversales sont globalement en faveur d'un effet protecteur de doses modérées d'alcool (Hendrie et coll., 1996 ; Christian et coll., 1995 ; Launer et coll., 1996 ; Dufouil et coll., 1997 ; Elias et coll., 1999), mais celui-ci n'est pas constamment retrouvé (Hebert et coll., 1993 ; Elwood et coll., 1999). Les effets observés pourraient différer selon le sexe.

Études longitudinales

Deux études longitudinales ont montré une association entre faible consommation d'alcool et déclin des fonctions cognitives, relation observée seulement chez les femmes (Dufouil et coll., 2000 ; Elias et coll., 1999). En France, l'étude EVA (Étude du vieillissement artériel) a été réalisée chez des hommes et des femmes âgés initialement de 60 à 70 ans, dont les fonctions cognitives ont été étudiées longitudinalement après évaluation de la consommation d'alcool. Dans l'analyse transversale (Dufouil et coll., 1997), une augmentation de la probabilité d'avoir de meilleures performances cognitives est observée chez les femmes pour deux classes de consommation quotidienne, moins

Tableau 9-II : Consommation d'alcool et évolution des performances cognitives chez le sujet âgé (études longitudinales*)

Référence Étude	Population	Méthodologie	Résultats
Herbert et coll., 1993 Étude EPESE (East Boston), États-Unis	456 H/745 F > 65 ans À risque de démence	Étude longitudinale sur 3 ans incluant données sur la démence Consommation/semaine analysée qualitativement et quantitativement Cognition : mémoire immédiate, empan de chiffres, orientation	↗ performance pour empan de chiffres pour consommation < 15 ml *vs* abstinent Aucune autre relation, pas d'effet dose Ajustement sur âge, sexe, éducation, revenus et tabac
Launer et coll., 1996 *Zutphen elderly study*, Pays-Bas	489 H Âge moyen : 75 ans	Étude transversale et longitudinale (suivi 3 ans) Consommation habituelle sur le mois précédent par questionnaire nutritionnel, puis quantification par verre (soit 13,2 g alcool) Cognition évaluée par MMSE	↘ mauvaise performance pour 1-2 verres/jour (OR : 0,5 ; 0,3-0,9) Résultats ajustés sur âge, éducation, tabac et facteurs cardiovasculaires Aucun effet sur l'évolution longitudinale (faible déclin)
Dufouil et coll., 1997 Étude EVA, France	574 H/815 F 60-70 ans	Étude transversale et longitudinale (suivi 4 ans) Consommation habituelle sur 1 semaine, puis en verres/jour Cognition : batterie de 10 tests et MMSE en longitudinal : changement de score ou perte de 3 points au MMSE en 4 ans Recherche interaction gène(ApoE)-environnement	↘ bonne performance chez les femmes < 2 verres/jour (OR : 1,7 ; 1,0-2 ; 9), 2-5 verres/jour (OR : 2,5 ; 1,1-5,7) Aucun effet chez les hommes Ajustement sur âge, éducation, revenus, dépression, tabac et facteurs cardiovasculaires ↗ (NS) protection contre déclin cognitif chez non porteuses allèle ε4 de l'apoE pour toutes les classes d'alcool ; relation inverse chez ε4 +
Dent et coll., 1997 Vétérans, Australie	209 H 64 ans en 1982, 73 ans pour les tests	Cognition étudiée 9 ans après alcool Consommation par méthode de fréquence quantitative en 1982 et 1991 Cognition : 18 tests neuropsychologiques en 1991 Scanner cérébral : recherche d'une atrophie	Aucune association entre scores aux tests et consommation d'alcool (qualifiée de « élevée »)
Elias et coll., 1999 *Framingham heart study* Étas-Unis	733 H/1 053 F 55-88 ans	Étude transversale et longitudinale pour l'alcool Consommation hebdomadaire actuelle et passée (dans les 24 ans précédant les tests) puis somme des consommations Batterie complète neuropsychologique avec score composite	↗ performance aux fonctions explorées chez les femmes pour consommations 2-4 verres/jour *vs* abstinentes Liaison très forte avec les consommations passées Pas d'effet chez les hommes pour les mêmes niveaux Ajustement sur âge, éducation, CSP, facteurs et maladies cardiovasculaires
Galanis et coll., 2000 *Honolulu – Asia aging study*, États-Unis	3 556 H 71-93 ans	Cognition étudiée 18 ans après alcool Consommation mensuelle à partir de deux questionnaires successifs Cognition : échelle globale (CASI)	↘ mauvaise performance pour = 1 verre/jour (OR : 0,6 ; 0,4-0,8) Ajustement sur âge, éducation, tabac et AVC

* : pour certaines de ces études, des données transversales sont également disponibles ; CASI : *Cognitive abilities screening instrument ;* CSP : catégorie socioprofessionnelle

de 2 verres et 2 à 5 verres. Aucun effet n'est observé chez les hommes. Dans le suivi longitudinal des fonctions cognitives pendant 4 ans (Dufouil et coll., 2000), la consommation d'alcool était associée à une diminution du risque de détérioration cognitive chez les femmes non porteuses de l'allèle ε4 de l'ApoE, tandis qu'une association opposée était observée chez les porteuses de l'allèle ε4. Ces tendances étaient toutefois à la limite de la signification.

Ces observations limitées aux femmes sont en accord avec les résultats obtenus dans l'étude de Framingham (Elias et coll., 1999) où des données sur les consommations d'alcool recueillies dans les 25 ans précédant l'évaluation cognitive ont été analysées. Comme dans EVA, l'association entre consommation modérée (moins d'un verre/jour) et meilleure performance n'est observée que chez les femmes, que l'on regarde la consommation contemporaine de l'évaluation ou la consommation passée.

Une étude publiée par Galanis et coll. (2000) menée sur une population uniquement masculine, constituant initialement une cohorte sur les maladies cardiovasculaires, vient compléter ces résultats limités aux femmes. Cette étude montre une diminution du risque de mauvaise performance chez les hommes consommant moins de 1 verre/jour (consommation étudiée 18 ans avant la cognition). Deux des études longitudinales qui ne portaient que sur des hommes n'ont pas montré d'association (Launer et coll., 1996 ; Dent et coll., 1997). Plusieurs hypothèses permettant d'expliquer les différences hommes-femmes ont été proposées (différences de métabolisme, de statut hormonal ou de mode de vie…), sans qu'aucune ne soit vraiment convaincante.

En conclusion, chez les plus de 60 ans, la littérature permet 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 qui est pourtant cohérente avec les données obtenues dans le domaine cardiovasculaire.

Ces études doivent être interprétées en tenant compte de certaines particularités des études chez les sujets âgés. Elles incluent généralement peu de sujets ayant des consommations élevées ; cette observation doit en partie s'expliquer par une sélection des sujets liée à des biais de survie/mortalité. Les abstinents actuels peuvent correspondre à deux populations : des sujets ayant toujours été abstinents, et les ex-consommateurs. Or cette dernière catégorie comprend des buveurs devenus abstinents pour des raisons médicales et présentant une morbidité plus élevée pour différentes pathologies susceptibles d'influencer les fonctions cognitives. Enfin, contacts et implications sociales présentés comme plus importants chez les consommateurs modérés n'ont jamais été pris en compte dans ces analyses, alors qu'ils sont de plus en plus mis en avant comme

facteurs protecteurs de la cognition (Fratiglioni et coll., 2000b). Les hypothèses biologiques proposées pour expliquer une relation consommation d'alcool-performances cognitives sont en relation avec les facteurs de risque vasculaire et surtout différents facteurs biologiques (HDL-cholestérol, facteurs de l'hémostase, facteurs inflammatoires…). Aucun des travaux publiés ne prend en compte ces facteurs. En revanche, les études les plus récentes ont inclus des données sur certains facteurs de risque cardiovasculaires ou sur les pathologies vasculaires.

Bibliographie

BAUM-BAICKER C. The psychological benefits of moderate alcohol consumption : a review of the literature. *Drug Alcohol Depend* 1985, **15** : 305-322

BERR C. Combien de démences dans 20 ans ? *In :* Actes du 9e Congrès de la Fondation nationale de gérontologie. « Démences et Longévité ». FORETTE F et coll., éds. Paris, 1998 : 173-175

CARMELLI D, SWAN GE, REED T, SCHELLENBERG GD, CHRISTIAN JC. The effect of apolipoprotein E epsilon 4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology* 1999, **18** : 125-133

CHRISTIAN JC, REED T, CARMELLI D, PAGE WF, NORTON JAJ, BREITNER JC. Self-reported alcohol intake and cognition in aging twins. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 414-416

DENT OF, SULWAY MR, BROE GA, CREASEY H, KOS SC et coll. Alcohol consumption and cognitive performance in a random sample of Australian soldiers who served in the Second World War. *Br Med J* 1997, **314** : 1655-1657

DUFOUIL C, DUCIMETIERE P, ALPEROVITCH A. Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance. *Am J Epidemiol* 1997, **146** : 405-412

DUFOUIL C, TZOURIO C, BRAYNE C, BERR C, AMOUYEL P, ALPEROVITCH A. Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers. *Epidemiology* 2000, **11** : 280-284

ELIAS PK, ELIAS MF, DAGOSTINO RB, SILBERSHATZ H, WOLF PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999, **150** : 580-589

ELWOOD PC, GALLACHER JE, HOPKINSON CA, PICKERING J, RABBITT P et coll. Smoking, drinking, and other life style factors and cognitive function in men in the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 1999, **53** : 9-14

FERINI-STRAMBI L, SMIRNE S, GARANCINI P, PINTO P, FRANCESCHI M. Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset : a case control study. *Neuroepidemiology* 1990, **9** : 39-49

FRATIGLIONI L. Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurol Scand* 1996, **93** : 33-40

FRATIGLIONI L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, BRETELER MM, COPELAND JR et coll. Incidence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000a, **54** : S10-S15

FRATIGLIONI L, WANG HX, ERICSSON K, MAYTAN M, WINBLAD B. Influence of social network on occurrence of dementia : a community- based longitudinal study. *Lancet* 2000b, **355** : 1315-1319

GALANIS DJ, JOSEPH C, MASAKI KH, PETROVITCH H, ROSS GW, WHITE L. A longitudinal study of drinking and cognitive performance in elderly Japanese American men : the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Public Health* 2000, **90** : 1254-1259

GRAVES AB, VANDUIJN CM, CHANDRA V, FRATIGLIONI L, HEYMAN A et coll. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for alzheimer's disease. A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991, **20** : S48-S57

GUO Z, VIITANEN M, FRATIGLIONI L, WINBLAD B. Blood pressure and dementia in the elderly : Epidemiologic perspectives. *Biomed Pharmacother* 1997, **51** : 68-73

HEBERT LE, SCHERR PA, BECKETT LA, ALBERT MS, ROSNER B et coll. Relation of smoking and low-to-moderate alcohol consumption to change in cognitive function : a longitudinal study in a defined community of older persons. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 881-891

HEBERT LE, SCHERR PA, BECKETT LA, FUNKENSTEIN HH, ALBERT MS et coll. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 347-355

HENDRIE HC, GAO S, HALL KS, HUI SL, UNVERZAGT FW. The relationship between alcohol consumption, cognitive performance, and daily functioning in an urban sample of older black Americans. *J Am Geriatr Soc* 1996, **44** : 1158-1165

LAUNER LJ, FESKENS EJ, KALMIJN S, KROMHOUT D. Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1996, **143** : 219-227

LAUNER LJ, ANDERSEN K, DEWEY ME, LETENNEUR L, OTT A et coll. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999, **52** : 78-84

LEMESHOW S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, LAFONT S, ORGOGOZO JM, COMMENGES D. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations : The association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 298-306

LETENNEUR L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, DEWEY ME, OTT A et coll. Education and the risk for Alzheimer's disease : Sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *Am J Epidemiol* 2000, **151** : 1064-1071

ORGOGOZO JM, DARTIGUES JF, LAFONT S, LETENNEUR L, COMMENGES D et coll. Wine consumption and dementia in the elderly : A prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol* 1997, **153** : 185-192

PEELE S, BRODSKY A. Exploring psychological benefits associated with moderate alcohol use : a necessary corrective to assessments of drinking outcomes ? *Drug Alcohol Dependence* 2000, **60** : 221-247

TYAS SL. Are tobacco and alcohol use related to Alzheimer's disease ? A critical assessment of the evidence and its implications. *Addict Biol* 1996, **1** : 237-254

10

Effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire

Les effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire peuvent être explorés à travers l'étude de l'influence de la consommation d'alcool au niveau des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi que sur d'autres paramètres intervenant dans l'homéostasie vasculaire. Dans un second temps, la consommation d'alcool peut être mise en relation avec l'incidence des principales maladies cardiovasculaires : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, myocardiopathie, troubles du rythme cardiaque et artérite des membres inférieurs, à travers l'analyse d'études prospectives (de suivi), préférables aux études cas-témoins.

Alcool et facteurs de risque cardiovasculaire

Un certain nombre de paramètres biologiques (hypertension artérielle, lipides et lipoprotéines, hémostase) possèdent une valeur prédictive dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. Ils ont naturellement été mis en regard de la consommation d'alcool dans de nombreuses études.

Hypertension artérielle

La consommation d'alcool est reliée de manière dose-dépendante à une élévation des chiffres de la tension artérielle systolique et diastolique. Cette augmentation s'observe essentiellement pour des consommations supérieures à 20 g/j (environ 2 verres) aussi bien chez l'homme (Shaper et coll., 1988) que chez la femme (Witteman et coll., 1990 ; Seppä et coll., 1996). Ces résultats sont observés dans la plupart des pays (Marmot et coll., 1994) dont la France (Lang et coll., 1987 ; Marques-Vidal et coll., 1995, 2000b). Ainsi, chez les hommes, la fréquence de l'hypertension artérielle (HTA) augmente de 50 % pour une consommation de 3 à 5 verres/jour et double pour des consommations supérieures ; chez les femmes, la prévalence de l'HTA double pour des consommations de l'ordre de 3 verres/jour (Klatsky, 1996). Cet effet de la consommation d'alcool sur les chiffres tensionnels a été observé dans 6 études prospectives sur 7 (Kromhout et coll., 1985) et est indépendant du type de

boisson consommé (Russell et coll., 1991 ; Klatsky, 1996). Parallèlement, la réduction de la prise d'alcool de 56 g/j (4 verres) à 28 g/j (2 verres) s'accompagne dans les jours qui suivent d'une chute de la tension artérielle systolique de l'ordre de 4 mm Hg (Ueshima et coll., 1993) ; pour d'autres auteurs, cette chute tensionnelle serait plus faible, de l'ordre de 1 mm Hg par verre (Puddey et coll., 1985a et b). Finalement, bien que cela ait été rapporté par plusieurs auteurs (Jackson et coll., 1985 ; Keil et coll., 1989, 1991), il ne semble pas exister d'effet bénéfique net d'une consommation modérée d'alcool (1 verre/jour) sur les chiffres tensionnels.

L'effet de la consommation d'alcool sur les chiffres tensionnels semble dépendre du type de prise, chronique ou aiguë (Seppä et coll., 1994). Ainsi, une prise unique d'alcool s'accompagne d'une chute tensionnelle dans les heures qui suivent, avec un effet rebond qui persiste plusieurs heures (Kawano et coll., 1992, 1996 ; Kojima et coll., 1993 ; Abe et coll., 1994 ; O'Callaghan et coll., 1995 ; Rosito et coll., 1999).

Les mécanismes par lesquels la consommation d'alcool agit sur la tension artérielle sont mal connus : effet sur les catécholamines (Kawano et coll., 1992) ou diminution de la concentration intracellulaire de sodium (Kojima et coll., 1993) ont été proposés.

Lipides et lipoprotéines

La consommation d'alcool est reliée à une augmentation spécifique et dose-dépendante de la concentration des lipoprotéines de haute densité (HDL, *high density lipoprotein*), fraction du cholestérol plasmatique dite protectrice. Ces résultats s'observent aussi bien dans des études d'observation (Choudhury et coll., 1994 ; Marques-Vidal et coll., 1995, 2000b ; Branchi et coll., 1997) que dans des études expérimentales (Belfrage et coll., 1977 ; Fraser et coll., 1983 ; Hartung et coll., 1990 ; Van Tol et coll., 1998 ; De Oliveira et coll., 2000). Cette augmentation due à la consommation d'alcool concerne également les autres paramètres des HDL, notamment les apolipoprotéines (Marques-Vidal et coll., 1995 ; De Oliveira et coll., 2000), les lipoparticules LpA-I ou LpA-II (Puchois et coll., 1990 ; Marques-Vidal et coll., 1995 ; Branchi et coll., 1997) et les sous-fractions HDL_2 ou HDL_3 (Taskinen et coll., 1987), bien que la relation avec cette dernière sous-fraction n'ait été observée que chez les hommes (Valimaki et coll., 1993 ; Williams et coll., 1993). Notons par ailleurs que l'augmentation du cholestérol HDL par la consommation d'alcool est indépendante du type de boisson consommée (Parker et coll., 1996).

Les mécanismes par lesquels la consommation d'alcool élève le cholestérol HDL restent encore mal connus, et plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

• augmentation de la synthèse et de la sécrétion de l'apoprotéine A-I par les hépatocytes (Amarasuriya et coll., 1992 ; Anonyme 1993a ; Dashti et coll., 1996) ou modification de leur fraction catabolique (De Oliveira et coll., 2000) ;
• action au niveau des enzymes et des protéines régulant le métabolisme des HDL : diminution de l'activité de la triglycéride lipase hépatique (Goldberg et coll., 1984 ; Hartung et coll., 1990), bien que cet effet n'ait pas été observé dans toutes les études (Schneider et coll., 1985 ; Nishiwaki et coll., 1994) ; augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase (Belfrage et coll., 1977 ; Schneider et coll., 1985 ; Valimaki et coll., 1986 ; Taskinen et coll., 1987 ; Hartung et coll., 1990 ; Nishiwaki et coll., 1994) ; action sur la protéine de transfert des esters de cholestérol dont l'activité est abaissée chez les consommateurs excessifs, et remonte au sevrage (pas de certitude pour les consommations modérées d'alcool) (Hannuksela et coll., 1994 ; Fumeron et coll., 1995), bien que ce dernier effet n'ait pas été retrouvé par certains auteurs (Ito et coll., 1995 ; Hendriks et coll., 1998) ; effet de l'alcool sur la lécithine-cholestérol acyl transférase, encore incertain : augmentation (Hendriks et coll., 1998), diminution (Hojnacki et coll., 1991) ou absence d'effet (Nishiwaki et coll., 1994 ; Ito et coll., 1995).

À l'opposé, la consommation d'alcool ne semble pas influencer le taux des lipoprotéines dites athérogènes (LDL, *low density lipoprotein*), certains auteurs ayant même observé une diminution des chiffres du cholestérol LDL chez des consommateurs excessifs chroniques (Taskinen et coll., 1987 ; Kervinen et coll., 1991a ; Van Tol et coll., 1998), ainsi qu'une augmentation des lipoprotéines Lp(a) (Kervinen et coll., 1991b ; Huang et coll., 1992) après sevrage alcoolique. En revanche, la consommation d'alcool est reliée à une élévation des triglycérides et des lipoprotéines de très faible densité (VLDL, *very low density lipoprotein*) (Taskinen et coll., 1987 ; Kervinen et coll., 1991a).

Hémostase et coagulation

La consommation d'alcool diminue l'aggrégation plaquettaire (Benistant et Rubin, 1990 ; Renaud et coll., 1992 ; Elwood et coll., 1993) en partie par augmentation de la synthèse de prostacycline (Mehta et coll., 1987). De même, la consommation d'alcool diminue les taux de fibrinogène (Lee et coll., 1990 ; Krobot et coll., 1992 ; Elwood et coll., 1993 ; Pellegrini et coll., 1996 ; Dimmitt et coll., 1998 ; Scarabin et coll., 1998 ; Mennen et coll., 1999), de l'antithrombine III (Bijnen et coll., 1996), du facteur VII (Gorinstein et coll., 1997) et du facteur von Willebrand (Conlan et coll., 1993 ; Elwood et coll., 1993). Cependant, la relation entre ces deux derniers marqueurs et l'alcool n'a pas été retrouvée par d'autres auteurs (Balleisen et coll., 1985 ; Pellegrini et coll., 1996 ; Scarabin et coll., 1996) ou alors uniquement chez les femmes (Cushman et coll., 1996). Dans certains cas, la consommation d'alcool a même été reliée à une augmentation du taux de facteur VII (Dimmitt et coll.,

1998). Enfin, la consommation d'alcool augmente la concentration de l'activateur tissulaire du plasminogène (facteur anticoagulant) (Scarabin et coll., 1998) ainsi que du facteur X (Bijnen et coll., 1996).

Vasodilatation

L'alcool *per se* ne provoque pas de vasodilatation induite par l'endothélium (Flesch et coll., 1998). La vasodilatation médiée par l'endothélium observée pour certains types de boissons alcooliques serait en fait due aux composés phénoliques présents dans les vins rouges (Flesch et coll., 1998 ; Shimada et coll., 1999 ; Stein et coll., 1999) et non à une action propre de l'alcool.

Autres facteurs vasculaires

Chez les rats spontanément hypertendus, la consommation modérée d'alcool sur une période de 8 mois diminue la liaison du peptide natriurétique auriculaire (PNA) aux cellules glomérulaires rénales, prévenant la survenue de l'hypertension liée à l'âge (Guillaume et coll., 1997). Chez l'humain, l'ingestion de quantités modérées d'alcool (0,25 – 0,50 g/kg) augmente la concentration de PNA 15 minutes après ingestion, et pendant une durée d'au moins 2 heures. Le mécanisme par lequel la consommation d'alcool augmenterait les taux de PNA reste encore inexpliqué : il pourrait faire intervenir une augmentation de l'osmolalité plasmatique. Cependant, il est possible qu'il existe un effet de surcharge volumique lors de la consommation de certains types de boissons (bière) (Gianoulakis et coll., 1997).

La consommation modérée d'alcool serait reliée à des taux d'insuline et de résistance à l'insuline plus faibles (Kiechl et coll., 1996 ; Lazarus et coll., 1997). Cette diminution des taux d'insuline pourrait également rendre compte de l'augmentation du taux du HDL cholestérol sous l'influence de la consommation d'alcool (Mayer et coll., 1993).

Effets prooxydants/antioxydants de l'alcool

Pour certains auteurs, la consommation modérée d'alcool serait reliée à une plus forte concentration de radicaux libres (Berr et coll., 1998). Ainsi, la consommation isolée d'alcool augmenterait à la fois la concentration en aldéhydes et en peroxydes lipidiques (Husain et Somani, 1997) et la concentration en éthylesters d'acides gras, produits majoritairement dans le myocarde (*in situ* ou par l'action de la lipoprotéine lipase sur les chylomicrons en présence d'éthanol), et dont l'accumulation dans les mitochondries pourrait conduire à une diminution de leur activité. Cette diminution pourrait expliquer en partie la survenue de la myocardiopathie alcoolique (Chang et coll., 1997 ; Beckemeier et Bora, 1998).

À l'opposé, les composés polyphénoliques (resvératrol, quercétine) présents dans le vin rouge auraient un rôle antioxydant au niveau des LDL (Anonyme,

1993b ; Kinsella et coll., 1993 ; Nigdikar et coll., 1998 ; Van Golde et coll., 1999) ainsi qu'au niveau myocardique, en assurant une protection contre l'ischémie (Sato et coll., 2000). Cependant, ce résultat n'a pas été retrouvé par d'autres équipes, pour lesquelles ce serait l'alcool qui augmenterait la concentration plasmatique du phénol et le potentiel antioxydant plasmatique (Duthie et coll., 1998).

Alcool et maladies cardiovasculaires

La principale difficulté dans la synthèse des travaux concernant les effets de la consommation d'alcool sur les maladies cardiovasculaires est que l'unité de boisson alcoolique (le « verre ») ne contient pas la même quantité d'alcool selon le pays concerné (tableau 10.I) (Kalant et Poikolainen, 1999 ; Criqui, 2000).

Tableau 10.I : Contenu en alcool d'une unité standard de boisson selon le pays (d'après Kalant et Poikolainen, 1999 ; Criqui, 2000)

Pays	Alcool (g)	Pays	Alcool (g)
Australie	10	Irlande	8
Autriche	6	Islande	9,5
Canada	13,5	Italie	10
Danemark	12	Japon	19,75
Espagne	10	Pays-Bas	9,9
États-Unis	14	Nouvelle-Zélande	10
Finlande	11	Portugal	14
France	12	Royaume-Uni	8
Hongrie	17	Standard alcool	10

Par ailleurs, la notion de « consommation modérée d'alcool » recoupe des valeurs très disparates, la limite supérieure pour une consommation modérée fluctuant selon les auteurs entre 27 g et 80 g d'alcool par jour (Kalant et Poikolainen, 1999 ; Dawson, 2000). De ce fait, les comparaisons entre études sont rendues difficiles par le manque de standardisation des consommations. Sans cette analyse, la consommation d'alcool est dans la mesure du possible exprimée en grammes d'alcool pur par jour.

Cardiopathie ischémique

De nombreuses études prospectives ont cherché à déterminer l'impact de la consommation d'alcool sur la mortalité ou sur la morbi-mortalité par cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde). Dans la grande majorité des

études, la consommation d'alcool est associée à une diminution de l'incidence ou de la mortalité par cardiopathie ischémique, bien que dans nombreux cas cette diminution ne soit pas statistiquement significative (tableaux 10.IIa et 10.IIb, figure 10.1).

Tableau 10.IIa : Consommation d'alcool et mortalité par infarctus du myocarde : résultats des études prospectives (d'après Grobbee et coll., 1999)

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
Kono et coll., 1986 Japon	Hommes 5 477 *19*	Abstinence Ex-buveurs Occasionnelle < 43 ≥ 43	1,0 1,5 (1,0 – 2,4) 0,6 (0,4 – 0,9) 0,7 (0,5 – 1,1) 0,7 (0,4 – 1,1)	Âge Tabagisme
Boffetta et Garfinkel, 1990 États-Unis[1]	Hommes 276 802 40-59 ans *12*	Abstinence Occasionnelle 14 28 42 56 70 > 70	1,0 0,86 (0,81 – 0,92) 0,79 (0,76 – 0,83) 0,80 (0,76 – 0,85) 0,83 (0,77 – 0,89) 0,74 (0,68 – 0,82) 0,85 (0,75 – 0,98) 0,92 (0,85 – 1,01)	Âge Tabagisme
Rimm et coll., 1991 États-Unis	Hommes 51 529 40 – 75 ans *2*	Abstinence 0,1 – 5 5 – 10 10 – 15 15 – 30 30 – 50 > 50	1,0 0,99 (0,74 – 1,33) 0,79 (0,44 – 1,14) 0,68 (0,45 – 1,01) 0,73 (0,51 – 1,05) 0,57 (0,35 – 0,79) 0,41 (0,20 – 0,84)	Âge Tabagisme Antécédents Alimentation IMC
Farchi et coll., 1992* Italie	Hommes 1 536 45-65 ans *15*	Moyenne 22,7 56,4 77,8 108,2 164,7	RR calculés 1,0 0,7 0,7 1,4 1,8	Âge Tabagisme Profession
Doll et coll., 1994 Royaume-Uni[1]	Hommes 12 321 48-78 ans *13*	Abstinence 0 – 8 8 – 16 16 – 24 24 – 32 32 – 48 > 48	1,0 0,81 (0,66 – 0,99) 0,69 (0,57 – 0,84) 0,58 (0,46 – 0,73) 0,63 (0,50 – 0,80) 0,75 (0,60 – 0,94) 0,73 (0,56 – 0,95)	Âge Tabagisme Antécédents
Palmer et coll., 1995 Royaume-Uni[2]	Hypertendus Hommes 3 161 Âge moyen : 53 ans *11*	Abstinence 1 – 11 12 – 24 > 24	1,0 0,75 (0,54 – 1,04) 1,05 (0,72 – 1,51) 0,65 (0,44 – 0,96)	Âge
	Femmes 3 208 Âge moyen : 52 ans *11*	Abstinence 1 – 8 > 8	1,0 1,03 (0,70 – 1,52) 0,85 (0,45 – 1,61)	

Tableau 10.IIa (suite)

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
Grønbæk et coll., 1995 Danemark[1]	Hommes – Femmes 13 285 30-79 ans *12*	**BIÈRE** Abstinence < 1 fois/semaine 1 fois/semaine 12 – 24 36 – 60	 1,0 0,79 (0,69 – 0,91) 0,87 (0,75 – 0,99) 0,79 (0,68 – 0,91) 0,72 (0,61 – 0,88)	Âge Tabagisme Sexe
		VIN Abstinence < 1 fois/semaine 1 fois/semaine 12 – 24 36 – 60	 1,0 0,79 (0,69 – 0,91) 0,87 (0,75 – 0,99) 0,79 (0,68 – 0,91) 0,72 (0,61 – 0,88)	
		ALCOOLS FORTS Abstinence < 1 fois/semaine 1 fois/semaine 12 – 24 36 – 60	 1,0 0,95 (0,85 – 1,06) 1,08 (0,93 – 1,26) 1,16 (0,98 – 1,39) 1,35 (1,00 – 1,83)	
Fuchs et coll., 1995 États-Unis	Femmes 85 709 34-59 ans *12*	Abstinence < 1,5 1,5 – 5 5 – 15 15 – 30 ≥ 30	1,0 0,82 (0,59 – 1,15) 0,51 (0,36 – 0,73) 0,64 (0,46 – 0,89) 0,65 (0,43 – 0,99) 0,59 (0,35 – 0,99)	Âge Tabagisme IMC Antécédents Alimentation Ménopause
Serdula et coll., 1995 États-Unis	Hommes 3 573 40-64 ans *14,2*	Abstinence < 6 7 – 28 ≥ 28	1,0 0,6 (0,4 – 0,9) 0,5 (0,3 – 0,9) 0,7 (0,5 – 1,2)	Âge Tabagisme IMC Éducation Activité physique
Yuan et coll., 1997 Chine[3]	Hommes 18 244 45-64 ans *6,7*	Abstinence 1 – 75 > 75	1,0 0,64 (p < 0,05) 0,88	Âge Tabagisme Education
Thun et coll., 1997 États-Unis[4]	Hommes 238 206	Abstinence < 14 14 – 28 28 – 42 ≥ 56	1,0 0,9 (0,8 – 1,0) 0,8 (0,7 – 0,9) 0,7 (0,6 – 0,8) 0,8 (0,7 – 1,0)	Âge Tabagisme Éducation Ethnie Alimentation
	Femmes 251 420 30-104 ans *9*	Abstinence < 14 14 – 28 28 – 42 ≥ 56	1,0 0,8 (0,7 – 1,0) 0,8 (0,6 – 1,0) 0,9 (0,6 – 1,1) 0,9 (0,6 – 1,2)	+ Ménopause

Tableau 10.IIa (suite)

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
Renaud et coll., 1998 France	Hommes 34 014 40-60 ans *10-15*	Occasionnelle 1 – 21 22 – 32 33 – 54 55 – 76 77 – 128 ≥ 128	1,0 0,89 (0,54 – 1,44) 0,65 (0,41 – 1,93) 0,70 (0,47 – 1,04) 0,66 (0,40 – 1,11) 0,61 (0,41 – 0,92) 0,65 (0,37 – 1,15)	Âge Tabagisme IMC Éducation Tension artérielle Cholestérol
Hart et coll., 1999 Royaume-Uni[1]	Hommes 5 766 35-64 ans *21*	Abstinence 1 – 8 8 – 16 16 – 24 24 – 39 > 39	1,0 1,13 (0,90 – 1,42) 0,79 (0,61 – 1,01) 1,06 (0,81 – 1,38) 1,01 (0,77 – 1,34) 1,00 (0,75 – 1,35)	Âge Tabagisme IMC Tension artérielle Cholestérol...
Grønbæk et coll., 2000 Danemark[2]	Hommes 13 064 Femmes 11 459 20-98 ans *12*	**TOUTES BOISSONS** Abstinence 1 – 12 12 – 36 36 – 70 ≥ 70	 1,0 0,68 (0,58 – 0,79) 0,61 (0,52 – 0,72) 0,67 (0,52 – 0,86) 0,51 (0,35 – 0,73)	 Âge Tabagisme IMC Sexe
		BIÈRE Abstinence 1 – 12 12 – 36 ≥ 36	 1,0 0,78 (0,67 – 0,91) 0,63 (0,52 – 0,77) 0,78 (0,58 – 1,05)	
		VIN Abstinence 1 – 12 12 – 36 ≥ 36	 1,0 0,74 (0,63 – 0,86) 0,64 (0,48 – 0,84) 0,75 (0,39 – 1,45)	
		ALCOOLS FORTS Abstinence 1 – 12 12 – 36 ≥ 36	 1,0 0,97 (0,83 – 1,12) 0,78 (0,59 – 1,03) 1,12 (0,55 – 2,28)	
Gaziano et coll., 2000 États-Unis[2]	Hommes 89 299 40-84 ans *5,5*	Abstinence < 1 2 4 – 8 10 – 12 14 ≥ 28	1,0 0,86 (0,63 – 1,16) 0,64 (0,47 – 0,89) 0,68 (0,51 – 0,91) 0,61 (0,42 – 0,88) 0,53 (0,41 – 0,69) 0,60 (0,36 – 0,98)	Âge Tabagisme IMC Diabète Exercice

RR (IC 95 %) : Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) ; IMC : indice de masse corporelle ; * : seule la consommation moyenne est disponible - les risques relatifs ont été calculés à partir des données graphiques
[1] : 1 unité de boisson = 8 g d'alcool pur ; [2] : 1 unité = 12 g d'alcool pur ; [3] : 1 unité = 18,75 g d'alcool pur ; [4] : 1 unité = 14 g d'alcool pur (d'après Criqui, 2000)

Tableau 10.IIb : Consommation d'alcool et morbi-mortalité par infarctus du myocarde : résultats des études prospectives (d'après Grobbee et coll., 1999)

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
Stampfer et coll., 1988 États-Unis	Femmes 87 526 34-59 ans *4*	Abstinence 5 – 14 15 – 24 > 24	1,0 0,6 (0,4 – 0,9) 0,6 (0,3 – 1,1) 0,4 (0,2 – 0,8)	Âge Tabagisme Tension artérielle Cholestérol
Goldberg et coll., 1994 États-Unis	Hommes 2 946 51-64 ans 847 65-75 ans *15*	51 – 64 ans Abstinence 1 – 11 12 – 31 ≥ 32 65 – 75 ans Abstinence 1 – 11 12 – 31 ≥ 32	 1,0 0,81 (0,60 – 1,11) 0,68 (0,39 – 1,17) 0,45 (0,25 – 0,81) 1,0 0,60 (0,36 – 1,00) 0,28 (0,07 – 1,15) 0,72 (0,31 – 0,67)	Âge Tabagisme Tension artérielle Cholestérol Alimentation Âge Tabagisme Tension artérielle Cholestérol Alimentation
Camargo et coll., 1997b États-Unis[1]	Hommes 22 071 40-84 ans *11*	< 2 2 – 4 5 – 8 9 – 12 14 > 14	1,0 1,08 (0,85 – 1,38) 0,96 (0,78 – 1,20) 0,82 (0,62 – 1,07) 0,65 (0,52 – 0,81) 0,53 (0,32 – 0,88)	Âge Tabagisme Antécédents Diabète
Keil et coll., 1997 Allemagne	Hommes 1 071 45-64 ans *8*	HOMMES Abstinence 0,1 – 19,9 20 – 39,9 40 – 79,9 ≥ 80	 1,0 0,54 (0,24 – 1,20) 0,48 (0,21 – 1,09) 0,63 (0,30 – 1,29) 0,48 (0,18 – 1,28)	Âge Tabagisme IMC Tension artérielle Cholestérol
Klatsky et coll., 1997 États-Unis[1]	Hommes - Femmes 128 934 20-90 ans *13*	**HOMMES** Abstinence < 14 14 – 28 > 28 **FEMMES** Abstinence < 14 14 – 28 > 28	 1,0 0,93 (0,80 – 1,09) 0,77 (0,65 – 0,91) 0,71 (0,59 – 0,86) 1,0 0,83 (0,70 – 0,98) 0,64 (0,52 – 0,79) 0,60 (0,42 – 0,85)	Âge Tabagisme IMC Ethnie Éducation…
Rehm et coll., 1997 États-Unis[1]	Hommes – Femmes 6 788 25-75 ans *14,6*	**HOMMES** Abstinence Abst. actuelle < 4 4 – 14 15 – 28 29 – 56 57 – 84 > 84	 1,0 0,87 (0,67 – 1,13) 0,76 (0,61 – 0,95) 0,62 (0,49 – 0,79) 0,65 (0,48 – 0,88) 0,66 (0,46 – 0,93) 0,51 (0,30 – 0,89) 0,62 (0,36 – 1,07)	Âge Tabagisme IMC Activité physique Aspirine

Tableau 10.IIb (suite)

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
		FEMMES		
		Abstinence	1,0	
		Abst. actuelle	1,20 (0,95 – 1,55)	
		< 4	0,93 (0,78 – 1,10)	
		4 – 14	0,51 (0,37 – 0,70)	
		15 – 28	0,62 (0,35 – 1,09)	
		29 – 56	0,61 (0,31 – 1,19)	
		> 56	2,56 (1,19 – 5,48)	
Wannamethee et Shaper, 1997 Royaume-Uni[2]	Hommes 7 735 40-59 ans *9,8*	Occasionnelle	1,0	Âge
		Abstinence	1,17 (0,70 – 1,97)	Tabagisme
		Ex-buveurs	1,11 (0,79 – 1,56)	IMC
		1 – 17	0,79 (0,63 – 0,99)	Diabète
		18 – 48	0,77 (0,58 – 1,00)	Antécédents
		> 48	0,93 (0,46 – 1,23)	Socioéconomique
Tunstall-Pedoe et coll., 1997 Royaume-Uni[2]	Hommes 5 754	**TOUS ÉVÉNEMENTS**		
		Abstinence	1,0	Âge
		1 – 8	1,00	p < 0,01
		9 – 17	0,59	
		18 – 33	0,82	
		> 33	0,62	
		DÉCÈS SEULS		
		Abstinence	1,0	Âge
		1 – 8	0,87	p = NS
		9 – 17	0,63	
		18 – 33	0,94	
		> 33	0,62	
	Femmes 5 875 40-59 ans *7,6*	**TOUS ÉVÉNEMENTS**		
		Abstinence	1,0	Âge
		1 – 2	0,70	p < 0,001
		3 – 6	0,64	
		7 – 10	0,56	
		> 10	0,64	
		DÉCÈS SEULS		
		Abstinence	1,0	Âge
		1 – 2	0,49	p < 0,05
		3 – 6	0,58	
		7 – 10	0,36	
		> 10	0,52	
Kitamura et coll., 1998 Japon	Hommes 8 476 40-59 ans *8,8*	Abstinence	1,0	Âge
		Ex-buveurs	0,83 (0,24 – 2,86)	Tabagisme
		1 – 22	0,69 (0,37 – 1,29)	IMC Cholestérol
		23 – 45	0,55 (0,29 – 1,05)	Diabète
		46 – 68	0,41 (0,19 – 0,88)	Tension artérielle
		≥ 69	0,59 (0,23 – 1,51)	
Romelsjo et Leifman, 1999 Suède	Hommes 49 618 18-19 ans *25*	Abstinence	1,0	Tabagisme IMC
		0,1 – 15	0,90 (0,45 – 1,80)	Tension artérielle
		15 – 30	0,77 (0,37 – 1,63)	Socioéconomique
		> 30	0,61 (0,26 – 1,44)	

RR (IC 95 %) : Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) ; IMC : indice de masse corporelle
[1] : 1 unité de boisson = 14 g d'alcool pur ; [2] : 1 unité = 8 g d'alcool pur

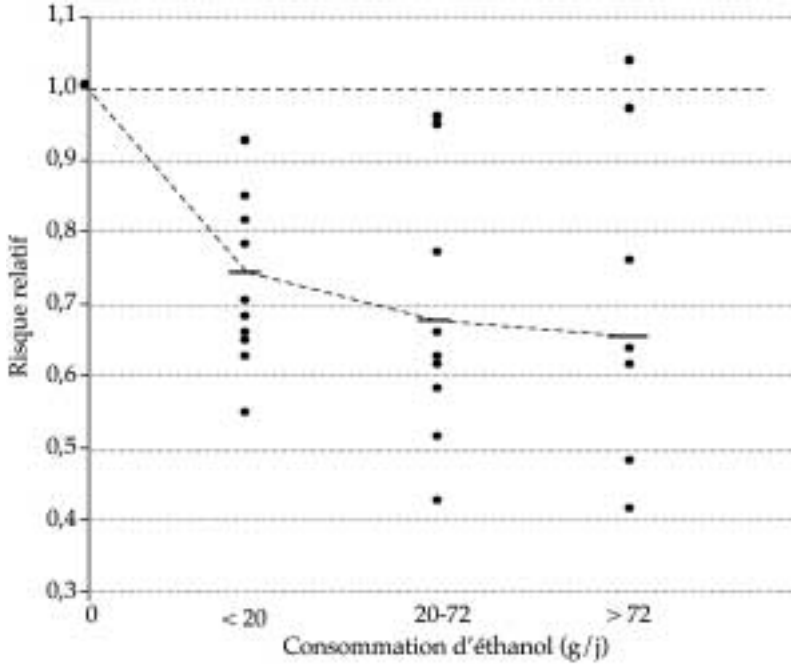


Figure 10.1 : Consommation d'éthanol et cardiopathie ischémique chez l'homme
Données de 11 enquêtes prospectives. Les barres horizontales représentent la moyenne des risques relatifs

Notons que la grande majorité des études ont été conduites sur des populations anglo-saxonnes dont la consommation moyenne d'alcool semble relativement faible en comparaison des pays latins. En effet, il faut remarquer que les études conduites en Italie et en France ne prennent pas comme référence les abstinents mais les petits buveurs (premier quintile de consommation) pour l'Italie (Farchi et coll., 1992) et les buveurs occasionnels pour la France (Renaud et coll., 1998). Par ailleurs, le mode de consommation est différent selon les pays considérés : consommation régulière dans les pays latins, majoritairement en fin de semaine dans les pays anglo-saxons (Marques-Vidal et coll., 2000a).

Dans de nombreuses études, les risques relatifs pour certaines consommations d'alcool ne sont pas significativement différents de l'unité (Keil et coll., 1997 ; Hart et coll., 1999). Il est par ailleurs notable que dans certaines études (Rimm et coll., 1991 ; Renaud et coll., 1998), les risques relatifs ne deviennent significativement différents de l'unité que pour des consommations relativement élevées. Ces résultats apparemment contradictoires peuvent être dus au fait que la dernière classe de consommation d'alcool regroupe des sujets

ayant des consommations d'alcool très variées (pas de limite supérieure), ce qui complique l'analyse statistique.

La majorité des études a porté sur les populations masculines. Dans les études avec échantillons des deux sexes, les résultats sont du même ordre de grandeur. Par ailleurs, une majeure partie des résultats a été obtenue chez les 40-59 ans, mais ils sont retrouvés de façon similaire chez les plus de 65 ans.

D'après les résultats des tableaux 10.IIa et 10.IIb, une consommation de l'ordre de 20-30 g/j (correspondant à environ deux verres français) semble associée à un risque moindre de survenue de cardiopathie ischémique chez les hommes. Chez les femmes, la consommation associée au risque moindre est plus faible, de l'ordre de 10-20 g/j (environ un verre).

Finalement, bien que des différences selon le type de boisson aient été trouvées dans certaines études (Grønbæk et coll., 1995, 2000), la plupart des auteurs s'accordent pour affirmer qu'il n'existe pas de bénéfice net d'un type de boisson sur les autres (Rimm et coll., 1996 ; Yuan et coll., 1997).

Accident vasculaire cérébral

Les accidents vasculaire cérébraux (AVC) se divisent en trois grandes catégories : AVC ischémiques (75 % à 85 % des AVC totaux), AVC hémorragiques (environ 10 %) et hémorragies sous-arachnoïdiennes (environ 10 %) (Grobbee et coll., 1999).

De nombreuses études prospectives étudient conjointement maladies coronariennes et AVC, mais ces études sont toujours moins puissantes pour cette dernière pathologie qui est moins fréquente (le nombre d'événements étant limité par la taille de la population).

L'effet de la consommation d'alcool sur la survenue d'AVC a été moins étudié que pour la cardiopathie ischémique. La plupart des études prospectives montrent que la consommation d'alcool est associée à une élévation du risque d'AVC (tableaux 10.IIIa et 10.IIIb).

Cependant, le risque diffère selon le type d'AVC considéré : ainsi, la consommation d'alcool serait reliée à une diminution de l'incidence des AVC ischémiques, et à une augmentation des AVC hémorragiques. Cette dernière augmentation étant plus importante que la diminution des AVC ischémiques, elle conduit à une élévation du risque global d'AVC, en particulier chez les hommes (Stampfer et coll., 1988 ; Romelsjo et Leifman, 1999). Néanmoins, ces résultats doivent être confrontés à ceux d'autres études (Hansagi et coll., 1995 ; Kiyohara et coll., 1995) qui leur sont opposés.

Finalement, peu d'études (Hansagi et coll., 1995 ; Wannamethee et Shaper, 1996) ont comparé les risques de survenue d'AVC selon le type de consommation (régulière durant toute la semaine ou uniquement en fin de semaine). Les résultats semblent contradictoires : dans une étude, il existe un risque accru de

Tableau 10.IIIa : Consommation d'alcool et risque de décès par accident vasculaire cérébral : résultats des études prospectives (d'après Grobee et coll., 1999)

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
Boffetta et Garfinkel, 1990 États-Unis[1]	Hommes 276 802 40-59 ans *12*	Abstinence Occasionnelle 14 28 42 56 70 > 70	1,0 0,94 (0,80 – 1,10) 0,78 (0,68 – 0,90) 1,00 (0,87 – 1,16) 1,15 (0,95 – 1,39) 1,35 (1,09 – 1,66) 1,27 (0,92 – 1,75) 1,51 (1,23 – 1,84)	Âge Tabagisme
Palmer et coll., 1995 Hypertendus Royaume-Uni[2]	Hommes 3 161 Âge moyen : 53 ans *11*	Abstinence 1 – 11 12 – 24 > 24	1,0 0,56 (0,33 – 0,94) 1,62 (0,32 – 1,21) 0,55 (0,28 – 1,05)	Âge
	Femmes 3 208 Âge moyen : 52 ans *11*	Abstinence 1 – 8 > 8	1,0 0,64 (0,38 – 1,07) non estimable	
			Tous AVC	Âge
Hansagi et coll., 1995 Suède	Hommes 7 089	Abstinence Ex-buveurs 0 – 5 5 – 15 > 15	1,0 1,3 (0,9 – 1,6) 1,2 (0,8 – 1,7) 1,1 (0,8 – 1,7) 1,1 (0,7 – 1,9)	Tabagisme
			Hémorragique	
		Abstinence Ex-buveurs 0 – 5 5 – 15 > 15	1,0 0,9 (0,4 – 2,2) 0,8 (0,4 – 1,5) 0,8 (0,8 – 1,7) 1,1 (0,5 – 2,7)	
			Ischémique	
		Abstinence Ex-buveurs 0 – 5 5 – 15 > 15	1,0 1,5 (0,9 – 2,5) 1,3 (0,9 – 2,0) 1,3 (0,8 – 2,0) 1,1 (0,6 – 2,0)	
			Tous AVC	
	Femmes 7 988 > 42 ans *20*	Abstinence Ex-buveuses 0 – 5 5 – 15 > 15	1,0 2,3 (1,1 – 4,9) 0,6 (0,5 – 0,8) 0,9 (0,5 – 1,5) 1,6 (0,5 – 4,6)	
			Hémorragique	
		Abstinence Ex-buveuses 0 – 5 5 – 15 > 15	1,0 effectif insuffisant 0,7 (0,5 – 1,1) 0,8 (0,3 – 2,2) 1,2 (0,2 – 9,6)	

Tableau 10.IIIa (suite)

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
			Ischémique	
		Abstinence	1,0	
		Ex-buveuses	3,3 (1,5 – 7,1)	
		0 – 5	0,6 (0,5 – 0,8)	
		5 – 15	0,9 (0,5 – 1,8)	
		> 15	1,7 (0,5 – 5,8)	
Knuiman et Vu, 1996 Australie	Hommes – Femmes 4 872 ≥ 30 ans *20*	**HOMMES** Abstinence Ex-buveurs 1 – 15 > 15	 1,0 1,34 (0,62 – 2,89) 0,72 (0,42 – 1,25) 0,74 (0,40 – 1,34)	Âge Tabagisme IMC Tension artérielle Cholestérol
		FEMMES Abstinence Ex-buveuses 1 – 15 > 15	 1,0 1,0 0,63 (0,43 – 0,93) 0,75 (0,33 – 1,75)	
Yuan et coll., 1997 Chine[3]	Hommes 18 244 45-64 ans *6,7*	Abstinence 1 – 75 > 75	1,0 1,02 1,65 (p < 0,05)	Âge Tabagisme Education
Thun et coll., 1997 États-Unis[1]	Hommes 238 206	Abstinence < 14 14 – 28 28 – 42 ≥ 56	1,0 0,7 (0,6 – 0,8) 0,7 (0,6 – 0,8) 0,8 (0,6 – 0,9) 0,7 (0,6 – 0,9)	Âge Tabagisme Éducation Ethnie Alimentation
	Femmes 251 420 30-104 ans *9*	Abstinence < 14 14 – 28 28 – 42 ≥ 56	1,0 0,7 (0,5 – 0,8) 0,8 (0,6 – 0,9) 0,9 (0,7 – 1,1) 0,9 (0,7 – 1,2)	+ Ménopause
Hart et coll., 1999 Royaume-Uni[2]	Hommes 5 766 35-64 ans *21*	Abstinence 1 – 8 8 – 16 16 – 24 24 – 39 > 39	1,0 0,96 (0,55 – 1,65) 1,02 (0,59 – 1,75) 1,46 (0,84 – 2,57) 1,56 (0,88 – 2,79) 1,67 (0,91 – 3,06)	Âge Tabagisme IMC Tension artérielle Cholestérol
Romelsjo et Leifman, 1999 Suède	Hommes 49 618 18-19 ans *25*	Abstinence 0,1 – 15 15 – 30 > 30	1,0 1,59 (0,64 – 3,92) 1,52 (0,57 – 4,00) 2,10 (0,81 – 6,43)	Tabagisme IMC Tension artérielle Socioéconomique
Gaziano et coll., 2000 États-Unis[1]	Hommes 89 299 40-84 ans *5,5*	Abstinence < 1 2 4 – 8 10 – 12 14 ≥ 28	1,0 0,95 (0,49 – 1,83) 0,62 (0,30 – 1,28) 0,59 (0,30 – 1,15) 1,10 (0,58 – 2,11) 1,21 (0,76 – 1,94) 0,84 (0,34 – 2,04)	Âge Tabagisme IMC Diabète Exercice

RR (IC 95 %) : Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) ; IMC : indice de masse corporelle
[1] : 1 unité de boisson = 14 g d'alcool pur ; [2] : 1 unité = 8 g d'alcool pur ; [3] : 1 unité = 18,75 g d'alcool pur

Tableau 10.IIIb : Consommation d'alcool et risque d'accident vasculaire cérébral fatal ou non : résultats des études prospectives (d'après Grobee et coll., 1999)

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
Stampfer et coll., 1988 États-Unis	Femmes 87 526 34-59 ans *4*		**Ischémique**	Âge Tabagisme Tension artérielle Cholestérol
		Abstinence	1,0	
		5 – 14	0,3 (0,1 – 0,7)	
		≥ 15	0,5 (0,2 – 1,1)	
			Hémorragique	
		Abstinence	1,0	
		5 – 14	3,7 (1,0 – 13,8)	
		≥ 15	0,5 (0,2 – 1,1)	
Goldberg et coll., 1994 États-Unis	Hommes 2 946 51-64 ans *15*	Abstinence	1,0	Âge Tabagisme Tension artérielle Cholestérol Alimentation
		1 – 11	1,17 (0,71 – 1,91)	
		12 – 31	1,43 (0,72 – 2,86)	
		≥ 32	1,35 (0,71 – 2,55)	
Kiyohara et coll., 1995 Japon	Hommes – Femmes Hypertendus ou non 1 621 ≥ 40 ans *26*	**HYPERTENDUS**	**Hémorragique**	Âge Sexe
		Abstinence	1,0	
		1 – 33	2,06 (0,78 – 5,46)	
		≥ 34	3,13 (1,08 – 9,10)	
		HYPERTENDUS	**Ischémique**	
		Abstinence	1,39 (0,84 – 2,30)	
		1 – 33	1,0	
		≥ 34	1,96 (1,08 – 3,57)	
		NON HYPERTENDUS	**Hémorragique**	
		Abstinence	1,0	
		1 – 33	1,37 (0,57 – 3,32)	
		≥ 34	1,69 (0,58 – 4,91)	
		NON HYPERTENDUS	**Ischémique**	
		Abstinence	1,05 (0,67 – 1,64)	
		1 – 33	1,0	
		≥ 34	1,40 (0,79 – 4,91)	
Wannamethee et Shaper, 1996 Royaume-Uni	Hommes 7 735 40-59 ans *13,5*	Occasionnelle		Âge Antécédents Activité physique Socioéconomique
		Abstinence	1,0	
		Ex-buveurs	1,8 (0,7 – 4,6)	
			1,2 (0,6 – 2,1)	
		Week-end		
		8 – 16	0,7 (0,3 – 1,4)	
		24 – 48	1,2 (0,7 – 2,1)	
		> 48	1,1 (0,5 – 2,3)	
		Semaine		
		8 – 16	1,4 (0,8 – 2,6)	
		24 – 48	1,0 (0,5 – 1,8)	
		> 48	1,4 (0,7 – 2,4)	

RR (IC 95 %) : Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)

mortalité par AVC chez les sujets ayant une consommation aiguë de quantités excessives d'alcool (Hansagi et coll., 1995), ce qui est en accord avec les

résultats d'études cas-témoins (Wilkins et Kendall, 1985 ; Haapaniemi et coll., 1996) ; une autre étude (Wannamethee et Shaper, 1996) montre que le type de consommation semble influencer assez peu ce risque. Cependant, Wannamethee et Shaper ont utilisé, à la différence des autres études, des consommateurs occasionnels comme référence ; par ailleurs, l'absence de significativité des risques relatifs pour chaque type de consommation ne permet pas de dégager de conclusions précises.

Mortalité cardiovasculaire

Quatre équipes se sont intéressées aux effets de l'alcool sur la mortalité par maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde et AVC réunis). Les résultats sont résumés dans le tableau 10.IV ; deux des études montrent qu'une consommation modérée d'alcool (jusqu'à environ 20 g/j) est associée à une diminution de la mortalité par maladie cardiovasculaire.

Artériopathie périphérique

Très peu d'études se sont intéressées à l'effet de la consommation d'alcool sur la survenue d'une artériopathie périphérique. Il n'existe, à notre connaissance, que trois études prospectives, dont les résultats sont contradictoires : la première, portant sur 5 209 sujets des deux sexes (Kannel et McGee, 1985), n'a pas trouvé de relation entre consommation d'alcool et survenue d'artériopathie des membres inférieurs, alors que les autres, plus récentes, ont montré qu'une consommation d'alcool de l'ordre de 13 à 24 g/j serait reliée à un risque moindre de survenue d'artériopathie périphérique (Camargo et coll., 1997a ; Djoussé et coll., 2000) (tableau 10.V).

Ces données semblent confirmer les résultats d'une étude transversale conduite chez 1 592 sujets des deux sexes âgés de 55 à 74 ans, où a été observée une relation linéaire entre la consommation d'alcool et l'indice bras-hanche (effet protecteur de l'alcool sur cet indice), mais uniquement chez les hommes (Jepson et coll., 1995).

Myocardiopathie

La myocardiopathie alcoolique reste un diagnostic d'exclusion et est basée sur l'association d'une insuffisance cardiaque à une forte consommation d'alcool (McKenna et coll., 1998) ; sa prévalence varie entre 3 % et 40 % des cardiopathies dilatées (Gavazzi et coll., 2000). L'effet de l'alcool apparaîtrait à partir de 60 g/j (soit 4-5 verres), avec de fortes variations individuelles (Kupari et coll., 1991) et probablement de manière moins fréquente chez les femmes (Urbano-Márquez et coll., 1995 ; Fernández-Solà et coll., 1997). Les mécanismes par lesquels l'alcool exerce un effet délétère sur le muscle cardiaque ne sont pas encore connus ; un défaut de relaxation lors du remplissage ventricu-
laire a été proposé (Kupari et coll., 1990), mais ces résultats doivent être

Tableau 10.IV : Consommation d'alcool et mortalité par maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral réunis) : résultats des études prospectives

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
Palmer et coll., 1995 Hypertendus, Royaume-Uni	Hommes 3 161 Âge moyen : 53 ans	Abstinence 1 – 11 12 – 24 > 24	1,0 0,83 (0,66 – 1,05) 1,07 (0,82 – 1,41) 1,00 (0,77 – 1,29)	Âge
	Femmes 3 208 Âge moyen : 52 ans *11*	Abstinence 1 – 8 > 8	1,0 0,89 (0,71 – 1,13) 0,74 (0,50 – 1,10)	
Thun et coll., 1997 États-Unis[1]	Hommes 238 206	Abstinence < 14 14 – 28 28 – 42 ≥ 56	1,0 0,8 (0,7 – 0,8) 0,7 (0,7 – 0,8) 0,7 (0,7 – 0,7) 0,7 (0,7 – 0,8)	Âge Tabagisme Éducation Ethnie Alimentation
	Femmes 251 420 30-104 ans *9*	Abstinence < 14 14 – 28 28 – 42 ≥ 56	1,0 0,7 (0,6 – 0,7) 0,6 (0,6 – 0,7) 0,7 (0,6 – 0,8) 0,8 (0,7 – 0,9)	+ Ménopause
Gaziano et coll., 2000 États-Unis[1]	Hommes 89 299 40 – 84 ans *5,5*	Abstinence < 1 2 4 – 8 10 – 12 14 ≥ 28	1,0 0,93 (0,76 – 1,13) 0,78 (0,64 – 0,95) 0,79 (0,67 – 0,95) 0,81 (0,65 – 1,00) 0,74 (0,63 – 0,87) 0,76 (0,57 – 1,01)	Âge Tabagisme IMC Diabète Exercice
Theobald et coll., 2000 Suède	Hommes - Femmes 24 043 18 – 65 ans *22*	Ex-buveurs Abstinence 1 – 7 7 – 21 ≥ 21	2,64 (1,56 – 4,49) 0,85 (0,49 – 1,48) 1,0 1,03 (0,71 – 1,49) 1,66 (0,98 – 2,81)	Âge Sexe

RR (IC 95 %) : Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) ; IMC : indice de masse corporelle ;
[1] : 1 unité = 14 g d'alcool pur (d'après Criqui, 2000)

confirmés. La symptomatologie de l'insuffisance cardiaque par cardiomyopathie alcoolique ne diffère pas de celle des autres étiologies d'insuffisance cardiaque ; néanmoins, cette symptomatologie pourrait régresser après arrêt de la consommation (Francis et coll., 1990). Selon certains auteurs, la myocardiopathie d'origine alcoolique aurait un meilleur pronostic que les autres types de myocardiopathies (Prazak et coll., 1996) ; cependant, ces résultats ont été contestés par plusieurs études récentes (Fauchier et coll., 2000 ; Gavazzi et coll., 2000). Finalement, une faible consommation d'alcool ne semble pas influencer défavorablement le pronostic de sujets présentant une insuffisance cardiaque (Cooper et coll., 2000).

Tableau 10.V : Consommation d'alcool et artériopathie des membres inférieurs : résultats des études prospectives

Référence Pays	Population Sexe, n, âge, *suivi (ans)*	Classe de consommation (g/j)	RR (IC 95 %)	Ajustement
Camargo et coll., 1997b États-Unis	Hommes 22 071 40 – 84 ans *11*	< 2 2 – 12 ≥ 13	1,0 0,82 (0,64 – 1,05) 0,74 (0,57 – 0,97)	Âge Tabagisme Diabète Traitements Antécédents familiaux d'infarctus du myocarde avant 60 ans
Djoussé et coll., 2000 États-Unis	Hommes 8 012	Abstinence 1 – 6 7 – 12 13 – 24 ≥ 25	1,0 0,94 (0,63 – 1,40) 0,88 (0,54 – 1,43) 0,67 (0,42 – 0,99) 0,70 (0,49 – 0,98)	Âge Tabagisme Diabète Tension artérielle Antécédents personnels de coronaropathie ischémique
	Femmes 10 327 28 – 62 ans *6,8*	Abstinence 1 – 6 7 – 12 13 – 24 ≥ 25	1,0 0,74 (0,52 – 1,05) 0,44 (0,23 – 0,80) 0,51 (0,29 – 0,90) 0,52 (0,30 – 0,86)	

Troubles du rythme et mort subite

La consommation aiguë d'alcool peut entraîner des arythmies cardiaques ; parmi ces dernières, la fibrillation auriculaire est la pathologie la plus fréquente (Ettinger et coll., 1978 ; Engel et Luck, 1983 ; Rich et coll., 1985 ; Koskinen et coll., 1987, 1990 ; Cohen et coll., 1988 ; Kupari et Koskinen, 1990, 1991), en particulier après une consommation aiguë excessive (Thornton, 1984). En revanche, il semble que la consommation d'alcool n'induirait pas de troubles du rythme supraventriculaires autres que la fibrillation auriculaire (Koskinen et Kupari, 1991). D'autres troubles du rythme, en particulier la survenue de tachycardie ventriculaire, ont été rapportés, mais semblent moins fréquents (Greenspon et coll., 1979). Cette augmentation des troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire par la consommation d'alcool pourrait augmenter le risque de mort subite (Kauhanen et coll., 1997 ; Britton et McKee, 2000). Ainsi, les buveurs de plus de 6 verres/jour auraient un risque relatif de mourir subitement égal à 1,73 par rapport aux non-buveurs (Wannamethee et Shaper, 1992). Les mécanismes par lesquels la consommation d'alcool induit des troubles du rythme cardiaque restent mal connus ; des modifications du tonus sympathique après ingestion d'alcool ont été proposées (Strasser et coll., 1996 ; Mäki et coll., 1998).

En conclusion, la plupart des données épidémiologiques montrent qu'une consommation modérée et régulière d'alcool est reliée à une diminution du risque global de survenue de maladie cardiovasculaire. Cette diminution du risque est essentiellement due aux effets bénéfiques de l'alcool, à dose modérée, sur les lipoprotéines et les facteurs de la coagulation, bien que d'autres facteurs liés au mode de vie ne puissent être éliminés. La consommation modérée d'alcool ne présente en revanche aucun effet positif sur les chiffres tensionnels, et serait même associée à une augmentation de l'hypertension artérielle.

À la lumière des données actuelles, une consommation modérée et régulière jusqu'à 10-20 g/j (correspondant à 1-2 verres) est associée à un moindre risque de survenue de maladie cardiovasculaire. Par ailleurs, à consommation quotidienne moyenne identique, une consommation régulière serait meilleure qu'une consommation occasionnelle de quantités plus importantes. Enfin, pour ce qui est de la maladie cardiovasculaire, aucun type de boisson ne semble supérieur aux autres.

BIBLIOGRAPHIE

ABE H, KAWANO Y, KOJIMA S, ASHIDA T, KURAMOCHI M et coll. Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994, **89** : 2626-2633

AMARASURIYA RN, GUPTA AK, CIVEN M, HORN YC, MAEDA T et coll. Ethanol stimulated apolipoprotein A-I secretion by human hepatocytes : implications for a mechanism for atherosclerosis protection. *Metabolism* 1992, **41** : 827-832

ANONYME. Ethanol stimulates apo A-1 secretion in human hepatocytes : a possible mechanism underlying the cardioprotective effect of ethanol. *Nutrition Rev* 1993a, **51** : 151-152

ANONYME. Inhibition of LDL oxidation by phenolic substances in red wine : a clue to the French paradox ? *Nutrition Rev* 1993b, **51** : 185-186

ANONYME. Alcohol and cardiovascular diseases. Novartis Foundation Symposium 216. USA : John Wiley & Sons, 1998. ISBN 0-471-97769-1

ANONYME. Health issues related to alcohol consumption. MACDONALD I, ed. 2nd ed. Oxford : Blackwell Science, 1999. ISBN 1-57881-062-0

ANONYME. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease. PAOLETTI R, KLATSKY A, POLI A, ZAKHARI S, eds. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 2000. ISBN 0-7923-6572-0

BALLEISEN L, BAILEY J, EPPING PH, SCHULTE H, VAN DE LOO J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population : I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985, **54** : 475-479

BECKEMEIER ME, BORA PS. Fatty acid ethyl esters : potentially toxic products of myocardial ethanol metabolism. *J Mol Cell Cardiol* 1998, **30** : 2487-2494

BELFRAGE P, BERG B, HAGERSTRAND I, NILSSON-EHLE P, TORNQVIST H et coll. Alterations of lipid metabolism in healthy volunteers during long-term ethanol intake. *Eur J Clin Invest* 1977, **7** : 127-131

BENISTANT C, RUBIN R. Ethanol inhibits thrombin-induced secretion by human platelets at a site distinct from phospholipase C or protein kinase C. *Biochem J* 1990, **269** : 489-497

BERR C, COUDRAY C, BONITHON-KOPP C, ROUSSEL AM, MAINARD F et coll. Demographic and cardiovascular risk factors in relation to antioxidant status : the EVA Study. *Int J Vitam Nutr Res* 1998, **68** : 26-35

BIJNEN FC, FESKENS EJ, GIAMPAOLI S, MENOTTI A, FIDANZA F et coll. Haemostatic parameters and lifestyle factors in elderly men in Italy and The Netherlands. *Thromb Haemost* 1996, **76** : 411-416

BOFFETTA P, GARFINKEL L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990, **1** : 342-348

BRANCHI A, ROVELLINI A, TOMELLA C, SCIARIADA L, TORRI A et coll. Association of alcohol consumption with HDL subpopulations defined by apolipoprotein A-I and apolipoprotein A-II content. *Eur J Clin Nutr* 1997, **51** : 362-365

BRITTON A, MCKEE M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe : explaining the paradox. *J Epidemiol Commun Health* 2000, **54** : 328-332

CAMARGO JR CA, STAMPFER MJ, GLYNN RJ, GAZIANO JM, MANSON JE et coll. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in U.S. male physicians. *Circulation* 1997a, **95** : 577-580

CAMARGO JR CA, STAMPFER MJ, GLYNN RJ, GRODSETIN F, GAZIANO JM et coll. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1997b, **126** : 372-375

CHANG W, WALTENBAUGH C, BORENSZTAJN J. Fatty acid ethyl ester synthesis by the isolated perfused rat heart. *Metabolism* 1997, **46** : 926-929

CHOUDHURY SR, UESHIMA H, KITA Y, KOBAYASHI KM, OKAYAMA A et coll. Alcohol intake and serum lipids in a japanese population. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 940-947

COHEN EJ, KLATSKY AL, ARMSTRONG MA. Alcohol use and supraventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 1988, **62** : 971-973

CONLAN MG, FOLSOM AR, FINCH A, DAVIS CE, SORLIE P et coll. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost* 1993, **70** : 380-385

COOPER HA, EXNER DV, DOMANSKI MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000, **35** : 1753-1759

CRIQUI M. Alcohol consumption and cardiovascular disease. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease. PAOLETTI R et coll., Kluwer Academic Publishers : 2000, 23-36

CUSHMAN M, YANEZ D, PSATY BM, FRIED LP, HEISS G et coll. Association of fibrinogen and coagulation factors VII and VIII with cardiovascular risk factors in the elderly : the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study Investigators. *Am J Epidemiol* 1996, **143** : 665-676

DASHTI N, FRANKLIN A, ABRAHAMSON DR. Effect of ethanol on the synthesis and secretion of apo A-I- and apo B-containing lipoproteins in HepG2 cells. *J Lipid Res* 1996, **37** : 810-824

DAWSON DA. US low-risk drinking guidelines : an examination of four alternatives. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1820-1829

DE OLIVEIRA ESER, FOSTER D, MCGEE HARPER M, SEIDMAN CE, SMITH JD et coll. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 2000, **102** : 2347-2352

DIMMITT SB, RAKIC V, PUDDEY IB, BAKER R, OOSTRYCK R et coll. The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors : a controlled trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998, **9** : 39-45

DJOUSSÉ L, LEVY D, MURABITO JM, CUPPLES LA, ELLISON RC. Alcohol consumption and risk of intermittent claudication in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2000, **102** : 3092-3097

DOLL R, PETO R, HALL E, WHEATLEY K, GRAY R. Mortality in relation to consumption of alcohol : 13 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994, **309** : 911-918

DUTHIE GG, PEDERSEN MW, GARDNER PT, MORRICE PC, JENKINSON AM et coll. The effect of whisky and wine consumption on total phenol content and antioxidant capacity of plasma from healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1998, **52** : 733-736

ELWOOD PC, BESWICK AD, O'BRIEN JR, YARNELL JW, LAYZELL JC et coll. Interrelationships between haemostatic tests and the effects of some dietary determinants in the Caerphilly cohort of older men. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993, **4** : 529-536

ENGEL TR, LUCK JC. Effect of whiskey on atrial vulnerability and 'holiday heart'. *J Am Coll Cardiol* 1983, **1** : 816-818

ETTINGER PO, WU CF, DE LA CRUZ C JR, WEISSE AB, AHMED SS et coll. Arrhythmias and the 'Holiday Heart' : alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978, **95** : 555-562

FARCHI G, FIDANZA F, MARIOTTI S, MENOTTI A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : 74-81

FAUCHIER L, BABUTY D, PORET P, CASSET-SENON D, AUTRET ML et coll. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000, **21** : 306-314

FERNANDEZ-SOLA J, ESTRUCH R, NICOLAS JM, PARE JC, SACANELLA E et coll. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1997, **80** : 481-485

FLESCH M, SCHWARZ A, BOHM M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol* 1998, **275** : H1183-90

FRANCIS GS, JOHNSON TH, ZIESCHE S, BERG M, BOOSALIS P et coll. Marked spontaneous improvement in ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1990, **89** : 303-307

FRASER GE, ANDERSON JT, FOSTER N, GOLDBERG R, JACOBS D et coll. The effect of alcohol on serum high density lipoprotein (HDL). A controlled experiment. *Atherosclerosis* 1983, **46** : 275-286

FUCHS CS, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, GIOVANNUCCI EL, MANSON JE et coll. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1245-1250

FUMERON F, BETOULLE D, LUC G, BEHAGUE I, RICARD S et coll. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995, **96** : 1664-1671

GAVAZZI A, DE MARIA R, PAROLINI M, PORCU M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000, **85** : 1114-1118

GAZIANO JM, GAZIANO TA, GLYNN RJ, SESSO HD, AJANI UA et coll. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol* 2000, **35** : 96-105

GIANOULAKIS C, GUILLAUME P, THAVUNDAYIL J, GUTKOWSKA J. Increased plasma atrial natriuretic peptide after ingestion of low doses of ethanol in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 162-170

GOLDBERG CS, TALL AR, KRUMHOLZ S. Acute inhibition of hepatic lipase and increase in plasma lipoproteins after alcohol intake. *J Lipid Res* 1984, **25** : 714-720

GOLDBERG RJ, BURCHFIEL CM, REED DM, WERGOWSKE G, CHIU D. A prospective study of the health effects of alcohol consumption in middle-aged and elderly men. The Honolulu Heart Program. *Circulation* 1994, **89** : 651-659

GORINSTEIN S, ZEMSER M, LICHMAN I, BEREBI A, KLEIPFISH A et coll. Moderate beer consumption and the blood coagulation in patients with coronary artery disease. *J Intern Med* 1997, **241** : 47-51

GREENSPON AJ, STANG JM, LEWIS RP, SCHAAL SF. Provocation of ventricular tachycardia after consumption of alcohol. *N Engl J Med* 1979, **301** : 1049-1050

GROBBEE DE, RIMM EB, KEIL U, RENAUD S. Alcohol and the cardiovascular system. Health issues related to alcohol consumption. MacDonald I. Oxford, Blackwell Science, 1999

GRØNBÆK M, DEIS A, SØRENSEN TIA, BECKER U, SCHNOHR P et coll. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *Br Med J* 1995, **310** : 165-169

GRØNBÆK M, BECKER U, JOHANSEN D, GOTTSCHAU A, SCHNOHR P et coll. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000, **133** : 411-419

GUILLAUME P, THAN VD, GIANOULAKIS C, GUTKOWSKA J. Renal alterations of atrial natriuretic peptide receptors by chronic moderate ethanol treatment. *Am J Physiol* 1997, **272** : F107-16

HAAPANIEMI H, HILLBOM M, JUVELA S. Week-end and holiday increase in the onset of ischemic stroke in young women. *Stroke* 1996, **27** : 1023-1027

HANNUKSELA ML, LIINAMAA MJ, KESÄNIEMI YA, SAVOLAINEN MJ. Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis* 1994, **110** : 35-44

HANSAGI H, ROMELSJO A, GERHARDSSON DE VERDIER M, ANDREASSON S, LEIFMAN A. Alcohol consumption and stroke mortality. 20-year follow-up of 15,077 men and women. *Stroke* 1995, **26** : 1768-1773

HART CL, SMITH GD, HOLE DJ, HAWTHORNE VM. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke : results from a prospective cohort study of scottish men with 21 years of follow up. *Br Med J* 1999, **318** : 1725-1729

HARTUNG GH, FOREYT JP, REEVES RS, KROCK LP, PATSCH W et coll. Effect of alcohol dose on plasma lipoprotein subfractions and lipolytic enzyme activity in active and inactive men. *Metabolism* 1990, **39** : 81-86

HENDRIKS HF, VEENSTRA J, VAN TOL A, GROENER JE, SCHAAFSMA G. Moderate doses of alcoholic beverages with dinner and postprandial high density lipoprotein composition. *Alcohol Alcohol* 1998, **33** : 403-410

HOJNACKI JL, DESCHENES RN, CLUETTE-BROWN JE, MULLIGAN JJ, OSMOLSKI TV et coll. Effect of drinking pattern on plasma lipoproteins and body weight. *Atherosclerosis* 1991, **88** : 49-59

HUANG CM, ELIN RJ, RUDDEL M, SCHMITZ J, LINNOILA M. The effect of alcohol withdrawal on serum concentrations of Lp(a), apolipoproteins A-1 and B, and lipids. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 895-898

HUSAIN K, SOMANI SM. Response of cardiac antioxidant system to alcohol and exercise training in the rat. *Alcohol* 1997, **14** : 301-307

ITO T, NISHIWAKI M, ISHIKAWA T, NAKAMURA H. CETP and LCAT activities are unrelated to smoking and moderate alcohol consumption in healthy normolipidemic men. *Jap Circ J* 1995, **59** : 541-546

JACKSON R, STEWART A, BEAGLEHOLE R, SCRAGG R. Alcohol consumption and blood pressure. *Am J Epidemiol* 1985, **122** : 1037-1044

JEPSON RG, FOWKES FG, DONNAN PT, HOUSLEY E. Alcohol intake as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population in the Edinburgh Artery Study. *Eur J Epidemiol* 1995, **11** : 9-14

KALANT H, POIKOLAINEN K. Moderate drinking : concepts, definitions, and public health significance. Health issues related to alcohol consumption. MacDonald I. Oxford, Blackwell Science 1999 : 1-25

KANNEL WB, MCGEE DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication : the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985, **33** : 13-18

KAUHANEN J, KAPLAN GA, GOLDBERG DE, SALONEN JT. Beer binging and mortality : results from the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study, a prospective population based study. *Br Med J* 1997, **315** : 846-851

KAWANO Y, ABE H, KOJIMA S, ASHIDA T, YOSHIDA K et coll. Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1992, **20** : 219-226

KAWANO Y, ABE H, KOJIMA S, YOSHIMI H, SANAI T et coll. Different effects of alcohol and salt on 24-hour blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res* 1996, **19** : 255-261

KEIL U, CHAMBLESS L, REMMERS A. Alcohol and blood pressure : results from the Luebeck Blood Pressure Study. *Prev Med* 1989, **18** : 1-10

KEIL U, CHAMBLESS L, FILIPIAK B, HARTEL U. Alcohol and blood pressure and its interaction with smoking and other behavioural variables : results from the MONICA Augsburg Survey 1984-1985. *J Hypertens* 1991, **9** : 491-498

KEIL U, CHAMBLESS L, DÖRING A, FILIPIAK B, STIEBER J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997, **8** : 150-156

KERVINEN K, SAVOLAINEN MJ, KESANIEMI YA. Multiple changes in apoprotein B containing lipoproteins after ethanol withdrawal in alcoholic men. *Ann Med* 1991a, **23** : 407-413

KERVINEN K, SAVOLAINEN MJ, KESANIEMI YA. A rapid increase in lipoprotein (a) levels after ethanol withdrawal in alcoholic men. *Life Sci* 1991b, **48** : 2183-2188

KIECHL S, WILLEIT J, POEWE W, EGGER G, OBERHOLLENZER F et coll. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption : large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *Br Med J* 1996, **313** : 1040-1044

KINSELLA JE, FRANKEL E, GERMAN B, KANNER J. Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods. *Food Technology* 1993 : 85-89

KITAMURA A, ISO H, SANKAI T, NAITO Y, SATO S et coll. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 59-65

KIYOHARA Y, KATO I, IWAMOTO H, NAKAYAMA K, FUJISHIMA M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995, **26** : 368-372

KLATSKY AL. Alcohol and hypertension. *Clin Chim Acta* 1996, **246** : 91-105

KLATSKY AL, ARMSTRONG MA, FRIEDMAN GD. Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1997, **80** : 416-420

KNUIMAN MW, VU HT. Risk factors for stroke mortality in men and women : The Busselton Study. *J Cardiovasc Risk* 1996, **3** : 447-452

KOJIMA S, KAWANO Y, ABE H, SANAI T, YOSHIDA K et coll. Acute effects of alcohol ingestion on blood pressure and erythrocyte sodium concentration. *J Hypertens* 1993, **11** : 185-190

KONO S, IKEDA M, TOKUDOME S, NISHIZUMI M, KURATSUNE M. Alcohol and mortality : a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol* 1986, **15** : 527-532

KOSKINEN P, KUPARI M, LEINONEN H, LUOMANMAKI K. Alcohol and new onset atrial fibrillation : a case-control study of a current series. *Br Heart J* 1987, **57** : 468-473

KOSKINEN P, KUPARI M. Alcohol consumption of patients with supraventricular tachyarrhythmias other than atrial fibrillation. *Alcohol Alcohol* 1991, **26** : 199-206

KOSKINEN P, KUPARI M, LEINONEN H. Role of alcohol in recurrences of atrial fibrillation in persons < 65 years of age. *Am J Cardiol* 1990, **66** : 954-958

KROBOT K, HENSE HW, CREMER P, EBERLE E, KEIL U. Determinants of plasma fibrinogen : relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscl Thromb* 1992, **12** : 780-788

KROMHOUT D, BOSSCHIETER EB, COULANDER CD. Potassium, calcium, alcohol intake and blood pressure : the Zutphen Study. *Am J Clin Nutr* 1985, **41** : 1299-1304

KUPARI M, KOSKINEN P, SUOKAS A, VENTILA M. Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics. *Am J Cardiol* 1990, **66** : 1473-1477

KUPARI M, KOSKINEN P. Seasonal variation in occurrence of acute atrial fibrillation and relation to air temperature and sale of alcohol. *Am J Cardiol* 1990, **66** : 1519-1520

KUPARI M, KOSKINEN P. Time of onset of supraventricular tachyarrhythmia in relation to alcohol consumption. *Am J Cardiol* 1991, **67** : 718-722

KUPARI M, KOSKINEN P, SUOKAS A. Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity of heavy drinking in alcoholics. *Am J Cardiol* 1991, **67** : 274-279

LANG T, DEGOULET P, AIME F, DEVRIES C, JACQUINET-SALORD MC et coll. Relationship between alcohol consumption and hypertension prevalence and control in a French population. *J Chron Dis* 1987, **40** : 713-720

LAZARUS R, SPARROW D, WEISS ST. Alcohol intake and insulin levels. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 909-916

LEE AJ, SMITH WC, LOWE GD, TUNSTALL-PEDOE H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors : the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990, **43** : 913-919

MÄKI T, KOIVONEN L, KOSKINEN P, NÄVERI H, HÄRKÖNEN M et coll. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998, **82** : 317-322

MARMOT MG, ELLIOTT P, SHIPLEY MJ, DYER AR, UESHIMA H et coll. Alcohol and blood pressure : the INTERSALT study. *Br Med J* 1994, **308** : 1263-1267

MARQUES-VIDAL P, CAMBOU JP, NICAUD V, LUC G, EVANS A et coll. Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland. *Atherosclerosis* 1995, **115** : 225-232

MARQUES-VIDAL P, ARVEILER D, EVANS A, MONTAYE M, BINGHAM A et coll. Patterns of alcohol consumption in middle-aged men from France and Northern Ireland. The PRIME Study. *Eur J Clin Nutr* 2000a, **54** : 321-328

MARQUES-VIDAL P, MONTAYE M, HAAS B, BINGHAM A, EVANS A et coll. Relationships between alcoholic beverages and cardiovascular risk factor levels in middle-aged men, the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2000b, sous presse

MAYER EJ, NEWMAN B, QUESENBERRY CP, FRIEDMAN GD, SELBY JV. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation* 1993, **88** : 2190-2197

MCKENNA CJ, CODD MB, MCCANN HA, SUGRUE DD. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy : a case control study. *Am Heart J* 1998, **135** : 833-837

MEHTA P, MEHTA J, LAWSON D, PATEL S. Ethanol stimulates prostacyclin biosynthesis by human neutrophils and potentiates anti-platelet aggregatory effects of prostacyclin. *Thromb Res* 1987, **48** : 653-661

MENNEN LI, BALKAU B, VOL S, CACES E, ESCHWEGE E. Fibrinogen : a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease ? DESIR Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, **19** : 887-892

NIGDIKAR SV, WILLIAMS NR, GRIFFIN BA, HOWARD AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low- density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998, **68** : 258-265

NISHIWAKI M, ISHIKAWA T, ITO T, SHIGE H, TOMIYASU K et coll. Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin : cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation. *Atherosclerosis* 1994, **111** : 99-109

O'CALLAGHAN CJ, PHILLIPS PA, KRUM H, HOWES LG. The effects of short-term alcohol intake on clinic and ambulatory blood pressure in normotensive 'social' drinkers. *Am J Hypertension* 1995, **8** : 572-577

PALMER AJ, FLETCHER AE, BULPITT CJ, BEEVERS DG, COLES EC et coll. Alcohol intake and cardiovascular mortality in hypertensive patients : report from the Department of Health Hypertension Care Computing Project. *J Hypertens* 1995, **13** : 957-964

PARKER DR, MCPHILLIPS JB, DERBY CA, GANS KM, LASATER TM et coll. High-density-lipoprotein cholesterol and types of alcoholic beverages consumed among men and women. *Am J Public Health* 1996, **86** : 1022-1027

PELLEGRINI N, PARETI FI, STABILE F, BRUSAMOLINO A, SIMONETTI P. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 1996, **50** : 209-213

PRAZAK P, PFISTERER M, OSSWALD S, BUSER P, BURKART F. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996, **17** : 251-257

PUCHOIS P, GHALIM N, ZYLBERBERG G, FIEVET P, DEMARQUILLY C et coll. Effect of alcohol intake on human apolipoprotein A-I-containing lipoprotein subfractions. *Arch Intern Med* 1990, **150** : 1638-1641

PUDDEY IB, BEILIN LJ, VANDONGEN R, ROUSE IL. A randomized controlled trial of the effect of alcohol consumption on blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985a, **12** : 257-261

PUDDEY IB, BEILIN LJ, VANDONGEN R, ROUSE IL, ROGERS P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension* 1985b, **7** : 707-713

REHM JT, BONDY SJ, SEMPOS CT, VUONG CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *Am J Epidemiol* 1997, **146** : 495-501

RENAUD SC, BESWICK AD, FEHILY AM, SHARP DS, ELWOOD PC. Alcohol and platelet aggregation : the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1992, **55** : 1012-1017

RENAUD SC, GUEGUEN R, SCHENKER J, D'HOUTAUD A. Alcohol and mortality in middle-aged men from Eastern France. *Epidemiology* 1998, **9** : 184-188

RICH EC, SIEBOLD C, CAMPION B. Alcohol-related acute atrial fibrillation. A case-control study and review of 40 patients. *Arch Intern Med* 1985, **145** : 830-833

RIMM EB, GIOVANNUCCI EL, WILLETT WC, COLDITZ GA, ASCHERIO A et coll. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991, **338** : 464-468

RIMM EB, KLATSKY A, GROBBEE D, STAMPFER MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease : is the effect due to beer, wine, or spirits ? *Br Med J* 1996, **312** : 731-736

ROMELSJO A, LEIFMAN A. Association between alcohol consumption and mortality, myocardial infarction, and stroke in 25 year follow up of 49 618 young Swedish men. *Br Med J* 1999, **319** : 821-822

ROSITO GA, FUCHS FD, DUNCA BB. Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24-h blood pressure in normotensive subjects. *Am J Hypertension* 1999, **12** : 236-240

RUSSELL M, COOPER ML, FRONE MR, WELTE JW. Alcohol drinking patterns and blood pressure. *Am J Public Health* 1991, **81** : 452-457

SATO M, RAY PS, MAULIK G, MAULIK N, ENGELMAN RM et coll. Myocardial protection with red wine extract. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000, **35** : 263-268

SCARABIN PY, VISSAC AM, KIRZIN JM, BOURGEAT P, AMIRAL J et coll. Population correlates of coagulation factor VII. Importance of age, sex, and menopausal status as determinants of activated factor VII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, **16** : 1170-1176

SCARABIN PY, AILLAUD MF, AMOUYEL P, EVANS A, LUC G et coll. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction-the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Thromb Haemost* 1998, **80** : 749-756

SCHNEIDER J, LIESENFELD A, MORDASINI R, SCHUBOTZ R, ZOFEL P et coll. Lipoprotein fractions, lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase during short-term and long-term uptake of ethanol in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1985, **57** : 281-291

SEPPÄ K, LAIPPALA P, SILLANAUKEE P. Drinking pattern and blood pressure. *Am J Hypertension* 1994, **7** : 249-254

SEPPÄ K, LAIPPALA P, SILLANAUKEE P. High diastolic blood pressure : common among women who are heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 47-51

SERDULA MK, KOONG SL, WILLIAMSON DF, ANDA RF, MADANS JH et coll. Alcohol intake and subsequent mortality : findings from the NHANES I Follow-up Study. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 233-239

SHAPER AG, ASHBY D, POCOCK SJ. Blood pressure and hypertension in middle-aged British men. *J Hypertens* 1988, **6** : 367-374

SHIMADA K, WATANABE H, HOSODA K, TAKEUCHI K, YOSHIKAWA J. Effect of red wine on coronary flow-velocity reserve. *Lancet* 1999, **354** : 1002

STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC, SPEIZER FE, HENNEKENS CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988, **319** : 267-273

STEIN JH, KEEVIL JG, WIEBE DA, AESCHLIMANN S, FOLTS JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999, **100** : 1050-1055

STRASSER RH, NUCHTER I, RAUCH B, MARQUETANT R, SEITZ H. Changes in cardiac signal transduction systems in chronic ethanol treatment preceding the development of alcoholic cardiomyopathy. *Herz* 1996, **21** : 232-240

TASKINEN MR, NIKKILÄ EA, VALIMÄKI M, SANE T, KUUSI T et coll. Alcohol-induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism. *Am Heart J* 1987, **113** : 458-264

THEOBALD H, BYGREN LO, CARSTENSEN J, ENGFELDT P. A moderate intake of wine is associated with reduced total mortality and reduced mortality from cardiovascular disease. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 652-656

THORNTON JR. Atrial fibrillation in healthy non-alcoholic people after an alcoholic binge. *Lancet* 1984, **2** : 1013-1015

THUN MJ, PETO R, LOPEZ AD, MONACO JH, HENLEY SJ et coll. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1705-1714

TUNSTALL-PEDOE H, WOODWARD M, TAVENDALE R, A'BROOK R, MCCLUSKEY MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study : cohort study. *Br Med J* 1997, **315** : 722-729

UESHIMA H, MIKAWA K, BABA S, SASAKI S, OZAWA H et coll. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993, **21** : 248-252

URBANO-MARQUEZ A, ESTRUCH R, FERNANDEZ-SOLA J, NICOLAS JM, PARE JC et coll. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995, **274** : 149-154

VALIMAKI M, NIKKILA EA, TASKINEN MR, YLIKAHRI R. Rapid decrease in high density lipoprotein subfractions and postheparin plasma lipase activities after cessation of chronic alcohol intake. *Atherosclerosis* 1986, **59** : 147-153

VALIMAKI M, KAHRI J, LAITINEN K, LAHDENPERA S, KUUSI T et coll. High density lipoprotein subfractions, apolipoprotein A-I containing lipoproteins, lipoprotein (a), and cholesterol ester transfer protein activity in alcoholic women before and after ethanol withdrawal. *Eur J Clin Invest* 1993, **23** : 406-417

VAN GOLDE PH, SLOOTS LM, VERMEULEN WP, WIELDERS JP, HART HC et coll. The role of alcohol in the anti low density lipoprotein oxidation activity of red wine. *Atherosclerosis* 1999, **147** : 365-370

VAN TOL A, VAN DER GAAG MS, SCHEEK LM, VAN GENT T, HENDRICKS HFJ. Changes in postprandial lipoproteins of low and high density caused by moderate alcohol consumption with dinner. *Atherosclerosis* 1998, **141** : S101-S103

WANNAMETHEE SG, SHAPER AG. Alcohol and sudden cardiac death. *Br Heart J* 1992, **68** : 443-448

WANNAMETHEE SG, SHAPER AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996, **27** : 1033-1039

WANNAMETHEE SG, SHAPER AG. Lifelong teetotallers, ex-drinkers and drinkers : mortality and the incidence of major coronary heart disease events in middle-aged British men. *Int J Epidemiol* 1997, **26** : 523-531

WILKINS MR, KENDALL MJ. Stroke affecting young men after alcoholic binges. *Br Med J* 1985, **291** : 1342

WILLIAMS PT, VRANIZAN KM, AUSTIN MA, KRAUSS RM. Associations of age, adiposity, alcohol intake, menstrual status, and estrogen therapy with high-density lipoprotein subclasses. *Arterioscl Thromb* 1993, **13** : 1654-1661

WITTEMAN JC, WILLETT WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, KOK FJ et coll. Relation of moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women. *Am J Cardiol* 1990, **65** : 633-637

YUAN JM, ROSS RK, GAO YT, HENDERSON BE, YU MC. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *Br Med J* 1997, **314** : 18-23.

11

Consommation d'alcool et cancers

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

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

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

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

Cavité buccale, pharynx, larynx et œsophage

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

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

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

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

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

Tableau 11.II (suite)

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

Tableau 11.II (suite)

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

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

Bouche et pharynx

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

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

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

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

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

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

Larynx

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

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

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

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

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

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

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

Œsophage

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

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

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

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

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

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

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

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

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

Sein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 11.VII (suite)

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

Tableau 11.VII (suite)

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

Tableau 11.VII (suite)

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

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

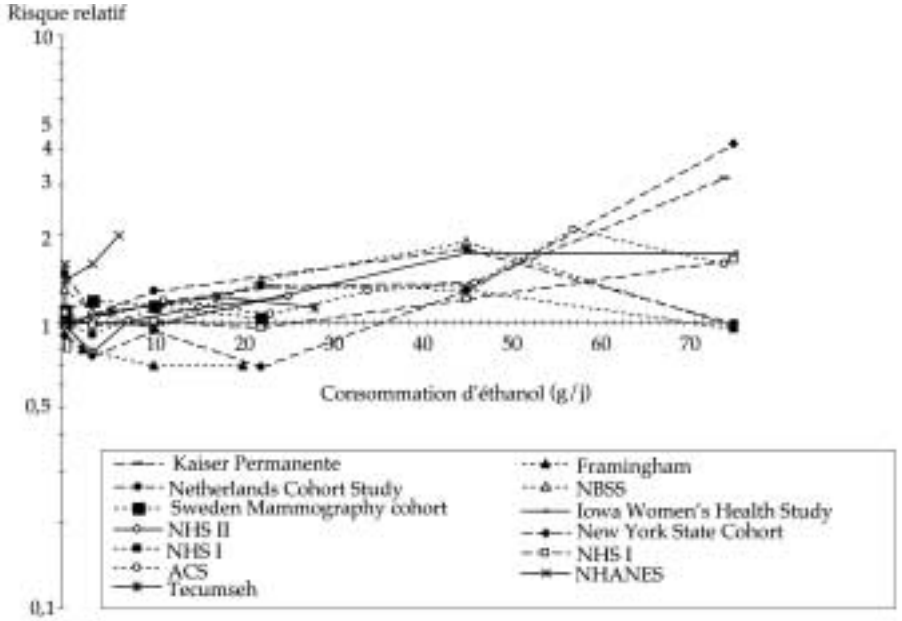


Figure 11.1 : Consommation d'éthanol et cancer du sein : résultats des études de cohorte
Chaque étude est représentée par une courbe tracée à partir des estimations fournies par les articles quant aux risques par niveau de consommation d'éthanol

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

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

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

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

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

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

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

Côlon-rectum

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 11.VIII (suite)

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

C : côlon ; R : rectum

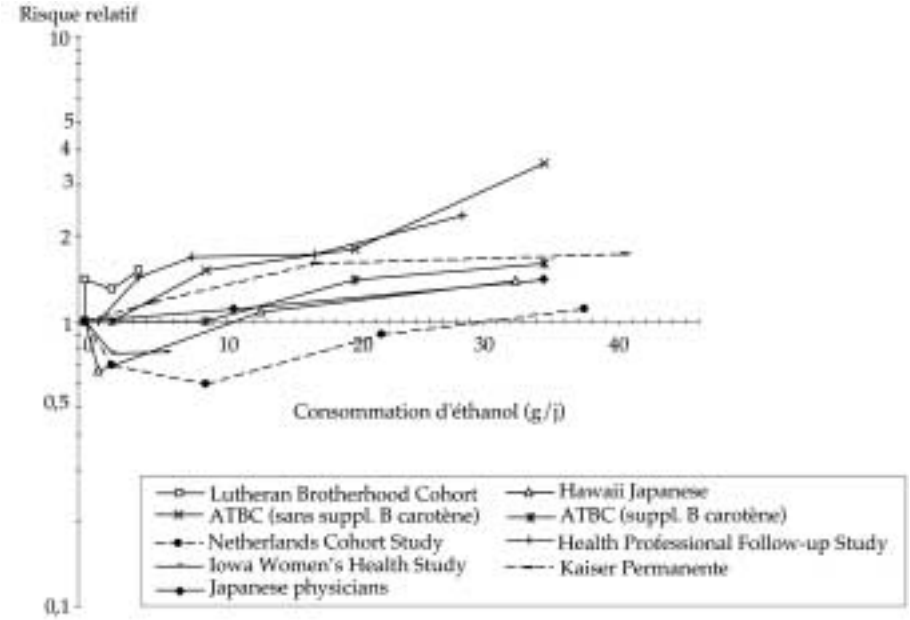


Figure 11.2 : Consommation d'éthanol et cancer du côlon : résultats des études de cohorte
Chaque étude est représentée par une courbe tracée à partir des estimations fournies par les articles quant aux risques par niveau de consommation d'éthanol

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

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

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

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

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

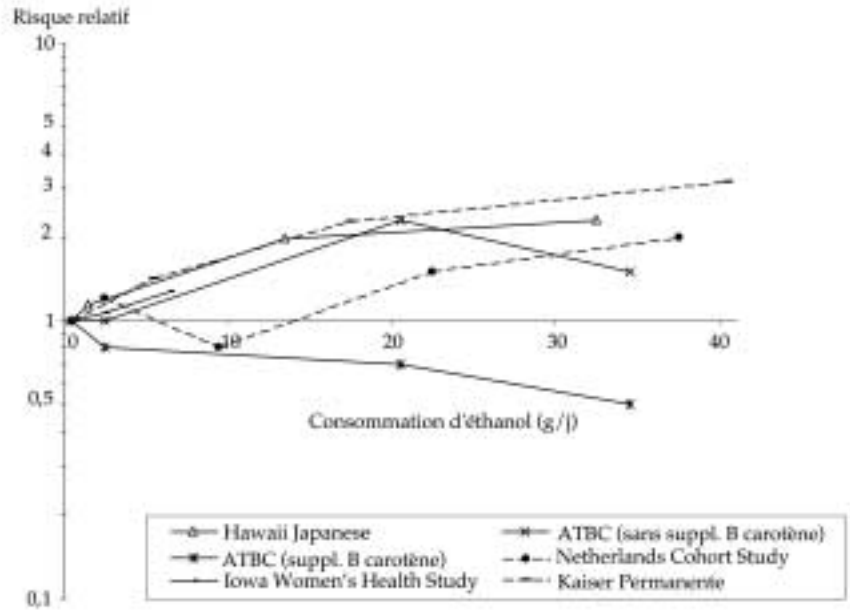


Figure 11.3 : Consommation d'alcool et cancer du rectum : résultats des études de cohorte
Chaque étude est représentée par une courbe tracée à partir des estimations fournies par les articles quant aux risques par niveau de consommation d'éthanol

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

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

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

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

BRUIX J, BARRERA JM, CALVET X, ERCILLA G, COSTA J et coll. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989, **2** : 1004-1006

CHYOU PH, NOMURA AM, STEMMERMANN GN. A prospective study of colon and rectal cancer among Hawaii Japanese men. *Ann Epidemiol* 1996, **6** : 276-282

CLAVEL-CHAPELON F, VAN LIERE M, MORTIER N, NIRAVONG M. Cancer du sein. *In :* Alimentation et cancer. Évaluation des données scientifiques. CNERNA, RIBOLI R, DECLOITRE F, COLLET-RIBBING C coordonnateurs, ed Tec et Doc. Paris 1996, 157-202

COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC, HENNEKENS CH, ROSNER B, SPEIZER FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990, **264** : 2648-2653

DE BAC C, STROFFOLINI T, GAETA GB, TALIANI G, GIUSTI G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma : a multicenter Italian study. *Hepatology* 1994, **20** : 1225-1230

DEAN G, MACLENNAN R, MCLOUGHLIN H, SHELLEY E. Causes of death of blue-collar workers at a Dublin brewery, 1954--73. *Br J Cancer* 1979, **40** : 581-589

FREUDENHEIM JL, MARSHALL JR, GRAHAM S, LAUGHLIN R, VENA JE et coll. Lifetime alcohol consumption and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 1995, **23** : 1-11

FRIEDENREICH CM, HOWE GR, MILLER AB, JAIN MG. A cohort study of alcohol consumption and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 512-520

GAPSTUR SM, POTTER JD, SELLERS TA, FOLSOM AR. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992, **136** : 1221-1231

GAPSTUR SM, POTTER JD, FOLSOM AR. Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 50-57

GAPSTUR SM, POTTER JD, DRINKARD C, FOLSOM AR. Synergistic effect between alcohol and estrogen replacement therapy on risk of breast cancer differs by estrogen/progesterone receptor status in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, **4** : 313-318

GARFINKEL L, BOFFETTA P, STELLMAN SD. Alcohol and breast cancer : a cohort study. *Prev Med* 1988, **17** : 686-693

GARLAND C, SHEKELLE RB, BARRETT-CONNOR E, CRIQUI MH, ROSSOF AH, PAUL O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer : a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985, **1** : 307-309

GARLAND M, HUNTER DJ, COLDITZ GA, SPIEGELMAN DL, MANSON JE et coll. Alcohol consumption in relation to breast cancer risk in a cohort of United States women 25-42 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 1017-1021

GINSBURG ES, MELLO NK, MENDELSON JH et coll. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA* 1996, **276** : 1747-1751

GIOVANNUCCI E, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, MANSON JE, ROSNER BA et coll. Recall and selection bias in reporting past alcohol consumption among breast cancer cases. *Cancer Causes Control* 1993a, **4** : 441-448

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KLATSKY AL, FRIEDMAN GD, SIEGELAUB AB. Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser-Permanente experience. *Ann Intern Med* 1981, **95** : 139-145

KLATSKY AL, ARMSTRONG MA, FRIEDMAN GD, HIATT RA. The relations of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 1007-1015

KONO S, IKEDA M, TOKUDOME S, YOSHIMURA T, NISHIZUMI M, KURATSUNE M. Alcohol and cancer in male Japanese physicians. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985, **109** : 82-85

KONO S, IKEDA M, TOKUDOME S, NISHIZUMI M, KURATSUNE M. Alcohol and mortality : a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol* 1986, **15** : 527-532

LEANDRO G, COLLOREDO G, COZZOLONGO R, ELBA S. Hepatocellular carcinoma in cirrhotics patients : role of hepatitis B virus. *Ital J Gastroenterol* 1990, **22** : 66-69

LEE CL, KO YC. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Pediatrics* 1997, **99** : 351-353

LONGNECKER MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer : meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 73-82

LONGNECKER MP, ENGER SM. Epidemiologic date on alcoholic beverage consumption and risk of cancer. *Clin Chim Acta* 1996, **246** : 121-141

LONGNECKER MP, BERLIN JA, ORZA MJ, CHALMERS TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988, **260** : 652-656

LONGNECKER MP, ORZA MJ, ADAMS ME, VIOQUE J, CHALMERS TC. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990, **1** : 59-68

LONGNECKER MP, NEWCOMB PA, MITTENDORF R, GREENBERG ER, CLAPP RW et coll. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 923-929

MA J, STAMPFER MJ, CHRISTENSEN B, GIOVANNUCCI E, HUNTER DJ et coll. Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997, **57** : 1098-1102

MENDELSON JH, LUKAS SE, MELLO NK, AMASS L, ELLINGBOE J, SKUPNY A. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology* 1988, **94** : 464-467

MÉNÉGOZ F, CHÉRIÉ-CHALLINE L. Le cancer en France : incidence et mortalité. Situation en 1995. Évolution entre 1975 et 1995. Réseau FRANCIM. La documentation française, 1998

MIYAKAWA H, SATO C, TAZAWA J, IZUMI N, HATTORI K et coll. A prospective study on hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis : respective roles of alcohol and hepatitis C infection. *Alcohol Alcohol* 1994, **29** : 75-79

MONSON RR, LYON JL. Proportional mortality among alcoholics. *Cancer* 1975, **36** : 1077-1079

MUFTI SI, BECKER G, SIPER IG. Effect of chronic dietary alcohol consumption on the initiation and promotion of chemically-induced oesaophageal carcinogenesis in experimental rats. *Carcinogenesis* 1989, **10** : 303-309

NAKANUMA Y, OHTA G. Morphology of cirrhosis and occurrence of hepatocellular carcinoma in alcoholics with and without HBsAg and in non-alcoholic HBsAg-positive patients. A comparative autopsy study. *Liver* 1983, **3** : 231-237

NALPAS B, BRÉCHOT C. The role of hepatitis viruses in the genesis of hepato cellular carcinoma in alcoholic cirrhotics. *In* : Alcohol and cancer. WATSON RR ed, CRC PRESS, New York 1992, 91-118

NALPAS B. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *In* : Primary liver cancer : etiological and progression factors. BRÉCHOT C ed, CRC Press, New York 1994, 231-245

NALPAS B, FEITELSON M, BRECHOT C, RUBIN E. Alcohol, hepatotropic viruses and hepatocellular carcinoma. *Alcoholism Clin Exp Res* 1995 ; **19** : 1089-1095

NASCA PC, LIU S, BAPTISTE MS, KWON CS, JACOBSON H, METZGER BB. Alcohol consumption and breast cancer : estrogen receptor status and histology. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 980-988

PATERLINI P, DRISS F, NALPAS B, PISI E, FRANCO D et coll. Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients : a study of a low-endemic area. *Hepatology*, 1993 : **17** : 20-29

POYNARD T, AUBERT A, LAZIZI Y, BEDOSSA P, HAMELIN B et coll. Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. *Hepatology* 1991, **13** : 896-901

RENARD P, HILLON P, BEDENNE L, FOUROT M, MILAN C et coll. Marqueurs du virus B et alcoolisme chronique. Prévalence et facteurs favorisants. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1991, **27** : 7-12

RIBOLI E. Cancers des voies aéro-digestives supérieures et de l'œsophage. *In* : Alimentation et cancer. Évaluation des données scientifiques. CNERNA, RIBOLI R, DECLOITRE F, COLLET-RIBBING C coordonnateurs, ed Tec et Doc, Paris, 1996, 98-114

ROBINETTE CD, HRUBEC Z, FRAUMENI JF JR. Chronic alcoholism and subsequent mortality in World War II veterans. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 687-700

ROHAN TE, JAIN M, HOWE GR, MILLER AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer : a cohort study. *Cancer Causes Control* 2000, **11** : 239-247

ROTHMAN K, KELLER A. The effect of exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 1972, **25** : 711-716

SCHATZKIN A, JONES DY, HOOVER RN, TAYLOR PR, BRINTON LA et coll. Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *N Engl J Med* 1987, **316** : 1169-1173

SCHMIDT W, POPHAM RE. The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. *Cancer* 1981, **47** : 1031-1041

SIMON MS, CARMAN W, WOLFE R, SCHOTTENFELD D. Alcohol consumption and the risk of breast cancer : a report from the Tecumseh Community Health Study. *J Clin Epidemiol* 1991, **44** : 755-761

SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, VAN DEN BRANDT PA, FOLSOM AR et coll. Alcohol and breast cancer in women : a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998, **279** : 535-540

STOCKS P. Cancer incidence in NorthWales and Liverpool region in relation to habits and environment. Brit Emp Cancer Campaign 35th Annual report suppl to part 2 1957, **1** : 127

TUYNS AJ. Epidemiology of alcohol and cancer. *Canc Res* 1979, **39** : 2840-2843

TUYNS AJ, PEQUIGNOT G, JENSEN OM. Le cancer de l'œsophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. *Bull Cancer* 1977, **64** : 45-60

TUYNS AJ, RIBOLI E, DOORNBOS G, PEQUIGNOT G. Diet and esophageal cancer in Calvados (France). *Nutr Cancer* 1987, **9** : 81-92

TUYNS AJ, ESTEVE J, RAYMOND L, BERRINO F, BENHAMOU E et coll. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol : IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988, **41** : 483-491

VAN DEN BRANDT PA, GOLDBOHM RA, VAN 'T VEER P. Alcohol and breast cancer : results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1995, **141** : 907-915

WILLETT WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, ROSNER BA, HENNEKENS CH, SPEIZER FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987, **316** : 1174-1180

WILLIAMS RR, HORM JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients : interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1977, **58** : 525-547

WU AH, PAGANINI-HILL A, ROSS RK, HENDERSON BE. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer : a prospective study. *Br J Cancer* 1987, **55** : 687-694

ZANETTI A. Hepatitis B vaccination : an important method of preventing HBV-related hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1992, **24** : 100-102

ZHANG Y, KREGER BE, DORGAN JF, SPLANSKY GL, CUPPLES LA, ELLISON RC. Alcohol consumption and risk of breast cancer : the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 93-101

12

Susceptibilité génétique et maladies liées à l'alcool

Une susceptibilité génétique individuelle aux effets de l'alcool peut prendre son origine dans l'existence d'un polymorphisme des enzymes de son métabolisme. Un polymorphisme génétique a été mis en évidence au niveau du gène de l'aldéhyde déshydrogénase *ALDH2*, essentiellement dans les populations asiatiques. Dans la famille polygénique de l'alcool déshydrogénase, les gènes *ADH2* et *ADH3* sont polymorphes.

Polymorphisme génétique et cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS)

La particularité des populations asiatiques de présenter avec une fréquence élevée un déficit en ALDH2 conduit à distinguer ces populations des populations non asiatiques pour l'analyse des risques de cancer, en particulier des VADS, liés à une consommation d'alcool.

Populations asiatiques

Le déficit en ALDH2 (génotype *ALDH2*2*), protège des maladies liées à la consommation d'alcool dans la population générale parce qu'il entraîne une intolérance à l'alcool ; ce génotype est donc moins fréquemment retrouvé chez les buveurs. En revanche, chez les individus qui boivent malgré ce défaut génétique, les conséquences pourront être très dommageables, en raison de l'accumulation d'acétaldéhyde. Il faut noter que le génotype homozygote *ALDH2*2/2*2* n'est presque jamais vu chez les alcooliques, car il entraîne un déficit enzymatique complet. Dans la population japonaise (Yokoyama et coll., 1996, 1998, 1999, 2001), la présence de l'allèle *ALDH2*2* est liée à une augmentation du risque de tous les cancers chez les grands consommateurs (tableau 12.I), et en particulier des cancers des cellules squameuses des VADS, également liés au tabac. Un déficit en ALDH2 augmente également le risque d'atteintes cancéreuses multiples, surtout au niveau de l'œsophage (Yokoyama et coll., 1998 et 2001, Muto et coll., 2000).

Tableau 12.I : Effets du génotype *ALDH2*1/2*2* chez les consommateurs excessifs japonais

Référence	Type de cancer	*Odds ratio* (IC 95 %) (*ALDH2*2/2*1 vs ALDH2 2*1/2*1*)
Yokoyama et coll., 1998	Tous types*	5,4 (3,5-8,4)
Yokoyama et coll., 2001	Cavité orale	18,5 (7,7-44,4)
Yokoyama et coll., 2001	œsophage	13,5 (8,1-22,6)
Yokoyama et coll., 1998	Cancers multiples (toutes localisations)	21,0 (6,9-64,5)
Yokoyama et coll., 1998	Cancers multiples œsophage	54,2 (11,5-255,2)
Muto et coll., 2000	Parmi cancers tête-cou, LVL (dysplasies œsophagiennes multiples)	4,6
Yokoyama et coll., 2001	Estomac Estomac parmi tête-cou et/ou œsophage	4,4 (1,9-9,9) 110,6 (13,7-891,7)

* oropharynx, œsophage, poumon, rein, estomac, côlon, mais pas foie (OR = 0,71)

Il existe une interaction entre le polymorphisme et la consommation d'alcool sur le risque de ces cancers, mais l'interaction avec la quantité d'alcool n'est jamais testée statistiquement. La plupart des études ne considèrent que des consommateurs excessifs. Cet effet d'interaction est probable, puisque le risque de cancer de la cavité orale semble plus faible dans une population de consommateurs tous niveaux (*odds ratio* (OR) = 2,9 ; Nomura et coll., 2000) que chez les consommateurs excessifs (tableau 12.I). Une étude (Yokoyama et coll., 1996) ne montre pas de différence significative de risque de cancer de l'œsophage lié au déficit en ALDH2 entre sujets alcoolodépendants (consommation moyenne 120 ± 53 g d'éthanol/j) et consommateurs non alcoolodépendants (consommation moyenne 48 ± 13 g/j).

Le génotype alcool déshydrogénase *ADH2*1* entraîne un métabolisme de l'alcool plus lent et pourrait ainsi « protéger » des effets indésirables à court terme dus à *ALDH2*2*, comme le flush ; ceci pourrait conduire les sujets *ALDH2*2* à consommer plus. Ainsi, le génotype *ADH2*1* augmente le risque de cancers des VADS dans les populations asiatiques, en interaction avec *ALDH2*2* (Yokoyama et coll., 1999, 2001) (tableau 12.II).

Les polymorphismes de *CYP2E1* ne sont généralement pas associés au risque de cancer des VADS : œsophage (Morita et coll., 1997), tête-cou (Morita et coll., 1999), cavité orale (Katoh et coll., 1999) dans les populations asiatiques. De manière inconstante ou faible, des associations ont été décrites entre les variants génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, glutathion *S*-transférases (GST) (Katoh et coll., 1999 ; Nomura et coll., 2000 ; Morita et coll., 1997, 1999), autres cytochromes P 450, *N*-acétyl transférase 2 (NAT2) (Morita et coll., 1999) et les cancers des VADS chez les Asiatiques, mais pas en Europe (tableau 12.III). Là encore, les interactions avec l'alcool ne sont pas testées, alors que ces polymorphismes ne semblent pas influencer la consommation.

Tableau 12.II : Risque de cancer des VADS en fonction des génotypes *ADH2* et *ALDH2*, séparés ou réunis chez des consommateurs excessifs japonais[1] (d'après Yokohama et coll., 2001)

	Odds ratio de cancer	
Polymorphisme	Tête-cou	Œsophage
*ADH2*1/2*1*	6,7	2,6
*ALDH2*1/2*2*	18,5	13,5
*ADH2*1/2*1 + ALDH2*1/2*2*	121,8	40,4

[1] : 526 alcooliques non cancéreux, 159 alcooliques avec cancers aérodigestifs - 33 bouche/pharynx/larynx ; 112 œsophage ; 38 estomac ; 22 à localisation multiple (2 ou 3 organes atteints)

Tableau 12.III : Association entre polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et cancers des VADS chez les Asiatiques

	Odds ratio de cancer	
Polymorphisme	Tête-cou/cavité orale	Œsophage
CYP1A1[1]	4,1/pas d'association	Pas d'association
GSTM1[2]	1,8-2,5/pas d'association	Pas d'association
GSTP1[3]	2,4/-	-
GSTT1	-/pas d'association	-
NAT2[4]	2,7/-	-

[1] : Val/Val ; [2] : allèle nul : [3] : AA ; [4] : lent + intermédiaire

Autres populations

Les études ne montrent pas d'augmentation significative du risque des cancers des VADS avec le génotype *ADH3* dans les études les plus importantes (Bouchardy et coll., 2000 ; Harty et coll., 1997 ; Olshan et coll., 2001). Une tendance à l'augmentation du risque (non significative) a été retrouvée avec le génotype *ADH3*1/3*1* en France (voies aérodigestives supérieures : OR = 1,4) (Bouchardy et coll., 2000) et à Porto Rico (oropharynx : OR = 1,5). (Harty et coll., 1997), mais pas aux États-Unis (carcinomes tête-cou : OR homozygotes *ADH3*1* = 0,9, OR hétérozygotes = 0,8) (Olshan et coll., 2001). À Porto Rico, on observe une interaction significative entre le génotype et la consommation d'alcool (l'alcool augmente le risque surtout chez les sujets *ADH3*1/3*1*), mais pas en France ni aux États-Unis. Cependant, pour estimer correctement l'interaction, les études devraient porter sur au moins 1 000 à 2 000 cas (Olshan et coll., 2001).

Concernant le CYP2E1, on dispose de deux études négatives en France (cancers des VADS, Lucas et coll., 1996) et en Allemagne (larynx, Jahnke et coll., 1996) et d'une étude positive en France (Bouchardy et coll., 2000). Dans l'étude française la plus récente, les allèles rares de CYP2E1 sont plus fréquents

dans les cancers de l'oropharynx (C/DraI → OR = 2, c2/RsaI → OR = 2,6) et du larynx (C → OR = 1,8). L'interaction avec l'alcool n'est pas significative, mais le risque de cancer de l'oropharynx est le plus élevé chez les consommateurs de plus de 80 g par jour porteurs de C (OR = 5,8) ou de c2 (OR = 7,2) *versus* autres consommateurs, autres génotypes (Bouchardy et coll., 2000). Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études à grande échelle, étant donné la faible fréquence des allèles rares.

Autres cancers

Chez les Asiatiques, les polymorphismes des enzymes ALDH2 et ADH2 ne semblent pas associés à une modification du risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les consommateurs, contrairement aux cancers des VADS, par exemple (Yokoyama et coll., 1998 ; Takeshita et coll., 2000). Dans la population générale, les gènes *ALDH2*2* (enzyme déficitaire) et accessoirement *ADH2*2* (enzyme à métabolisme rapide) sont protecteurs vis-à-vis de ces cancers (comme des autres maladies) où la consommation d'alcool joue un rôle, car ils protègent d'une consommation excessive.

Chez les Caucasoïdes, une étude montre une augmentation de l'allèle c2 du gène *CYP2E1* dans les CHC chez les grands consommateurs, en comparaison aux grands consommateurs non atteints (Ladero et coll., 1996). Cette association n'est pas retrouvée dans une autre étude, mais les contrôles étaient des sujets sains, non consommateurs excessifs (Wong et coll., 2000a).

Chez les femmes américaines, le polymorphisme du gène de l'*ADH3* pourrait influencer le risque de cancer du sein en relation avec la consommation d'alcool et le statut hormonal. Dans une première étude, une interaction avec la consommation d'alcool a été observée (Freudenheim et coll., 1999) : le risque lié au génotype *ADH3*1/3*1* est plus élevé chez les consommatrices au-dessus de la médiane (l'alcool n'augmente le risque que dans ce génotype (OR *ADH3*1/3*1* = 2,3, OR alcool = 1,6 [NS], mais OR *ADH3*1/3*1*, alcool bas = 1 et OR *ADH3*1/3*1*, alcool élevé = 3,6, comparé à *ADH3*2*, alcool bas). Ce résultat n'est trouvé que chez les femmes non ménopausées. Dans la *Nurses' health study* (Hines et coll., 2000), le polymorphisme *ADH3* n'est pas associé au cancer du sein et ne modifie pas l'effet de la consommation d'alcool sur celui-ci chez les femmes ménopausées, le nombre de femmes non ménopausées étant trop faible pour être analysé indépendamment. Le niveau de consommation était également très bas dans cette étude et pourrait expliquer le manque d'effet observé.

En Corée du Sud (Park et coll., 2000), les allèles nuls de *GSTM1* et *GSTT1* sont associés à un risque accru de cancer du sein, surtout chez les femmes préménopausées (OR *GSTM1* = 2,0, OR *GSTT1* = 1,7). L'interaction entre la consommation d'alcool et le génotype *GSTM1* est significative (P = 0,03).

Le risque le plus élevé s'observe chez les femmes avant la ménopause, consommant de l'alcool et possédant les 2 allèles nuls (OR = 5,3 [1,0-27,8]).

Chez les Asiatiques, le risque de cancer colorectal est également augmenté de 2 à 3 fois chez les consommateurs excessifs porteurs de l'allèle *ALDH2*2* par comparaison aux consommateurs excessifs non porteurs de cet allèle (Yokoyama et coll., 1998 ; Kiyohara, 2000).

Il existe une susceptibilité génétique au cancer colorectal associée au polymorphisme C677 → T (Ala → Val) de la MTHFR (*methylene tetra hydrofolate reductase*), enzyme du métabolisme des folates. Dans une grande étude prospective américaine, la *Health professional's follow-up study*, le déficit en folates et l'excès d'alcool diminuent ou annulent l'effet protecteur du génotype 677 TT (val/val) ; autrement dit, ce génotype est surtout protecteur chez les faibles consommateurs d'alcool (Chen et coll., 1999). Dans l'ensemble de la population, l'*odds ratio* est de 0,57, mais, chez les faibles consommateurs, l'*odds ratio* est de 0,11. L'excès d'alcool est souvent lié à un déficit en folates, mais l'étude ne montre pas si l'interaction avec l'alcool est secondaire à celle avec les folates. Concernant les adénomes, l'interaction avec l'alcool n'est pas retrouvée dans cette étude, ou est inversée dans une autre étude (une consommation modérée d'alcool diminue le risque chez les TT (Ulrich et coll., 1999). L'interaction n'est pas retrouvée pour les polypes (Ulrich et coll., 2000).

Maladies alcooliques du foie

L'hypothèse d'une prédisposition génétique à la cirrhose alcoolique (CA) a pour origine un travail mené par Hrubec et Omenn en 1981. Les auteurs ont comparé les taux de concordance pour l'alcoolodépendance, la psychose alcoolique, la cirrhose et la pancréatite chez des jumeaux masculins monozygotes (MZ) ou dizygotes (DZ). Cent quarante paires de jumeaux MZ avaient au moins un des deux membres affectés de CA ; chez les 140 frères jumeaux correspondants, 11 avaient également une CA, soit un taux de concordance de 14,6 (22/151). Chez les 215 paires DZ avec au moins un des deux membres affectés, 6 des 215 frères correspondants avaient également une CA, soit un taux de concordance de 5,5 ; la différence entre les taux de concordance était statistiquement significative ($p < 0,001$).

Toutefois, lorsqu'on s'intéressait aux seules paires de jumeaux où les deux membres étaient consommateurs excessifs (l'abus d'alcool étant un prérequis pour la constitution de la CA) les résultats variaient sensiblement : chez les 16 paires MZ où l'un des deux avait une CA, 3 frères étaient également affectés, soit un taux de concordance de 31,5 (6/19) ; chez les 12 paires DZ, 3 frères avaient également une CA, soit un taux de concordance de 40 (6/15), la différence entre jumeaux MZ et DZ n'étant plus significative.

Polymorphismes des enzymes du métabolisme de l'alcool

Chez les Asiatiques, la proportion de sujets porteurs des allèles *ALDH2*1* ou *ADH2*1* est constamment plus élevée chez les patients avec cirrhose alcoolique que dans les populations de témoins non consommateurs excessifs, en raison d'une moins grande sensibilité à l'alcool de ces sujets et donc de leur plus grande propension à boire que les porteurs de *ALDH2*2* ou *ADH2*2*.

Une augmentation de la fréquence des porteurs d'un déficit en ALDH2 (présence de l'allèle *ALDH2*2*) ne semble donc pas être retrouvée chez les consommateurs excessifs avec cirrhose par rapport aux consommateurs excessifs sans cirrhose, contrairement à ce qui a été vu pour les cancers des VADS. Dans une étude récente réalisée en Chine, la fréquence du déficit en ALDH2 est ainsi beaucoup plus faible chez les consommateurs excessifs cirrhotiques (8 %, n = 116) que chez les consommateurs excessifs avec cancer de l'œsophage (31 %, n = 59), les témoins (29 %, n = 105) ou les cirrhoses non alcooliques (28 %, n = 58) (Chao et coll., 2000). Cette équipe avait pourtant publié une tendance non significative à l'augmentation du déficit en ALDH2 dans la cirrhose alcoolique, mais sur 27 patients seulement (9 % *vs* 6 % chez les consommateurs excessifs non cirrhotiques) (Chao et coll., 1994). L'absence de relation entre présence de l'allèle *ALDH2*2* et développement d'une cirrhose alcoolique pourrait suggérer un rôle direct de l'alcool dans la toxicité hépatique, plutôt qu'un effet de l'acétaldéhyde.

Une augmentation de la fréquence du génotype *ADH2*2-2* chez des patients consommateurs excessifs atteints de cirrhose alcoolique a été montrée dans une série courte (Yamauchi et coll., 1995) ; ce résultat n'a pas été retrouvé dans l'étude de Chao et coll. (2000).

Chez les Caucasoïdes, le polymorphisme de l'ADH3 a été étudié, avec des résultats discordants dans deux séries courtes. Une association positive a été rapportée en Grande-Bretagne entre génotype *ADH3*1* et cirrhose et/ou pancréatite chronique (55,1 % chez 79 contrôles sains *vs* 62,7 % chez 59 sujets cirrhotiques et 65,4 % chez 13 patients souffrant de pancréatite chronique) (Day et coll., 1991). Une étude française observe qu'il n'y a pas d'association (31 cirrhoses alcooliques, 25 cirrhoses non alcooliques, 62 buveurs excessifs non malades, 43 buveurs modérés non malades) (Poupon et coll., 1992).

Les polymorphismes de *CYP2E1* (RsaI et DraI) ne sont pas clairement impliqués dans les maladies hépatiques alcooliques, chez les Asiatiques comme chez les Caucasoïdes. Chez les Caucasoïdes, une seule étude montre une augmentation significative de l'allèle c2 dans les maladies alcooliques du foie (Pirmohamed et coll., 1995), plusieurs autres ne montrant pas d'effet significatif de c2 ou C (métaanalyse de Wong et coll., 2000a) (tableau 12.IV).

L'allèle rare du polymorphisme TaqI de *CYP2E1* semble associé à une réduction du risque de maladie alcoolique du foie (OR = 0,33 [0,12-0,78]) (Wong et coll., 2000a), mais il a été très peu étudié. Dans ces études, il n'est pas exclu

Tableau 12.IV : Métaanalyse du risque de maladie alcoolique du foie (MAF) lié à l'allèle c2 (polymorphisme RsaI/PstI) de CYP2E1 (d'après Wong et coll., 2000a)

Pays d'origine	MAF et/ou cirrhose*	Contrôles sains*	Poids relatif de l'étude (%)	*Odds ratio* (95 % IC)
États-Unis	0/86	2/78	3,4	0,41 (0,02-8,59)
Grande-Bretagne	2/122	25/750	10,9	0,48 (0,05-1,98)
Italie	3/112	10/228	12,3	0,60 (0,16-2,22)
Espagne	2/116	7/274	9,6	0,67 (0,14-3,27)
Grande-Bretagne	3/74	6/216	11,2	1,48 (0,36-6,07)
France	9/220	13/520	18,7	1,66 (0,70-3,95)
Grande-Bretagne	14/480	4/242	14,7	1,79 (0,58-5,49)
États-Unis	5/106	1/64	6,0	3,12 (0,36-27,3)
Grande-Bretagne	19/190	3/200	13,2	7,30 (2,12-25,1)
	57/1 506	71/2672	100,0	1,41 (0,78-2,55)

* nombre d'allèles c2/nombre total d'allèles

que les facteurs génétiques ne jouent un rôle que chez les consommateurs, mais les données ne permettent pas d'étudier les interactions éventuelles (les comparaisons sont faites soit avec des sujets sains, soit avec des consommateurs excessifs non atteints, mais trop peu nombreux et/ou mal explorés).

Cytokines

Les gènes des cytokines, médiateurs de l'inflammation, sont des candidats « naturels », par leurs effets biologiques, pour le risque de maladies alcooliques du foie. L'étude de leurs polymorphismes pourrait préciser leur influence dans la physiopathologie de ces maladies. On dispose actuellement de peu d'études, qui nécessitent des confirmations.

Le génotype GA du polymorphisme -238G → A du promoteur du TNFα (proinflammatoire) augmente le risque de stéatohépatite (stéatose + nécrose inflammatoire) parmi des sujets souffrant d'hépatite alcoolique (OR *vs* non stéatohépatite = 4, $P < 0,05$; OR *vs* contrôles sains = 2,5, $P = 0,06$) (Grove et coll., 1997, Grande-Bretagne, 145 contrôles sains, 150 malades alcooliques du foie, consommant au moins 80 g d'alcool/j depuis 10 ans, dont 118 cirrhoses, 58 stéatohépatites, 48 avec les deux, 22 avec stéatose seule ou fibrose modérée).

L'allèle rare du polymorphisme -627C → A de l'interleukine 10, anti-inflammatoire est augmenté dans les maladies hépatiques alcooliques sévères (OR *vs* contrôles = 2, OR *vs* alcooliques non malades, ou peu sévères = 1,8) (Grove et coll., 2000, Grande-Bretagne, 227 contrôles sains, 287 maladies alcooliques hépatiques sévères, 107 avec stéatose seule ou pas de maladie

hépatique). Il existe un argument fonctionnel pour un rôle direct : l'allèle A diminue la transcription de l'IL 10.

Deux études réalisées sur des petits échantillons ont porté sur un polymorphisme de l'antagoniste du récepteur de l'IL 1. Au Japon, l'allèle rare A1 de ce gène est plus fréquent (14,9 % *vs* 2,9 %) chez des sujets consommateurs excessifs avec fibrose que sans fibrose. Dans les fibroses, les porteurs de cet allèle boivent moins en consommation cumulée (Takamatsu et coll., 1998). En Espagne, cet allèle est plus fréquent chez des consommateurs excessifs que chez des contrôles sains, mais l'association avec la maladie hépatique alcoolique n'est pas retrouvée (Pastor et coll., 2000).

Deux polymorphismes de l'*IL1 bêta* ont également été étudiés au Japon (142 patients avec maladie alcoolique du foie, 30 grands consommateurs sans maladie, 218 contrôles sains) (Takamatsu et coll., 2000). Les porteurs de l'allèle 2 du promoteur (-511) sont plus fréquents chez les sujets cirrhotiques que dans tous les autres groupes de l'étude. Un haplotype allèle 2 – 511/allèle 1 + 3953 (exon 5) est associé au développement de la cirrhose alcoolique.

Apolipoprotéine E

Il existe un polymorphisme fonctionnel de l'apolipoprotéine E : 3 allèles ε2, ε3 et ε4 codent pour 3 isoformes protéiques E2, E3, et E4. Il existe d'innombrables études sur l'influence de ce polymorphisme dans les dyslipoprotéinémies, la maladie coronarienne, la maladie d'Alzheimer… Ce polymorphisme n'est pas lié à la cirrhose alcoolique (75 patients, 54 contrôles), mais la forme E2 est associée à une meilleure fonction hépatocellulaire chez les patients (Giraud et coll., 1998).

Époxyde hydrolase

L'époxyde hydrolase est une enzyme microsomale présente dans les gonades, reins, poumons et foie. Dans le foie, elle participe au métabolisme des xénobiotiques et dans la « réparation » des lésions induites par la lipoperoxydation, phénomène dont on connaît la fréquence au cours du métabolisme de l'éthanol. Deux mutations génétiques sont connues : sur l'exon 3 (mutation T à la place de C conduisant à une histidine à la place de la tyrosine en position 113) et sur l'exon 4 (mutation A à la place de G, d'où une arginine à la place d'une histidine en 139). Ces mutations conduisent respectivement à une enzyme de faible ou forte activité. Une mutation homozygote à l'exon 3 est associée au risque de cancer du poumon chez les Caucasoïdes et de cancer du foie chez les Asiatiques. La comparaison des profils de l'époxyde hydrolase a été étudiée chez 61 patients ayant une maladie alcoolique du foie, sur 46 prélèvements autopsiques de carcinomes hépatocellulaires (CHC) et chez 203 donneurs de sang (groupe contrôle) (Wong et coll., 2000b). Il n'y avait pas de différence au niveau de l'exon 3, mais les mutations hétérozygotes et homozygotes au niveau

de l'exon 4 étaient plus fréquentes chez les patients consommateurs excessifs. Cette observation, qui suggère un rôle potentiel du polymorphisme de l'enzyme dans la survenue d'une maladie alcoolique du foie, doit être tempérée par d'autres données provenant du même travail : ce résultat n'était pas observé dans le groupe CHC pourtant constitué de patients avec cirrhose ; 52 % des patients avec maladie alcoolique du foie avaient un polymorphisme « normal » au niveau de l'exon 4 ; enfin, les témoins étaient non exposés (sujets ni consommateurs excessifs ni atteints d'une maladie du foie).

Collagène

La cirrhose est caractérisée par le dépôt de collagène dont le type principal dans le foie est le type I. Un polymorphisme a été décrit aux deux loci codant pour les deux chaînes constitutives du collagène I : COL1A1 situé sur le chromosome 17 et codant pour la chaîne α1(1), COL1A2 situé sur le chromosome 7 et codant pour la chaîne α2(1). Il a été montré que l'allèle mineur du COL1A2 était associé avec des maladies alcooliques du foie plus sévères (Christa et coll., 1992) ; ce résultat n'a toutefois pas été retrouvé par d'autres auteurs (Bashir et coll., 1992).

Protection cardiovasculaire

L'effet protecteur de l'alcool sur le risque cardiovasculaire est lié en grande partie à l'augmentation du HDL-cholestérol (HDL-C). Cet effet semble renforcé chez les sujets porteurs de certains génotypes *ADH3* et du gène de la protéine de transfert de cholestérol estérifié (CETP).

ADH3

Une consommation modérée d'alcool est associée à un risque réduit d'infarctus, quel que soit le génotype d'*ADH3*. L'association la plus forte est toutefois retrouvée chez les hommes homozygotes *ADH3*2/3*2* (γ2γ2) consommant au moins 14 g d'alcool par jour (Hines et coll., 2001) (*Physicians' health study* : 374 infarctus, 770 contrôles appariés) (tableau 12.V).

Cet effet est associé à une plus forte augmentation des concentrations de HDL-cholestérol chez les consommateurs que chez les non-consommateurs (figure 12.1).

Ce résultat est compatible avec l'hypothèse du rôle protecteur de l'alcool lui-même (plutôt que des autres composés des boissons) sur le risque cardiovasculaire : une élimination plus lente de l'alcool, due au déficit en ADH3, accentuerait l'effet bénéfique d'une consommation modérée d'alcool sur le risque cardiovasculaire. Ce polymorphisme a le même effet sur le HDL-cholestérol chez les femmes ménopausées dans la *Nurses' health study* (pour

Tableau 12.V : Risque relatif (*odds ratio*) d'infarctus associé au génotype de l'ADH3 en fonction de la consommation d'alcool (analyse multivariée) (d'après Hines et coll., 2001)

	Odds ratio d'infarctus		
Consommation d'alcool	γ1γ1 (*ADH3*1/3*1*)	γ1γ2 (*ADH3*1/3*2*)	γ2γ2 (*ADH3*2/3*2*)
< 1 verre/semaine	1,0 (référence)	1,01 (0,58-1,75)	0,59 (0,28-1,23)
≥ 1 verre/semaine, < 1/jour	1,11 (0,67-1,84)	0,66 (0,40-1,08)	1,02 (0,55-1,88)
≥ 1 verre/jour	0,62 (0,34-1,13)	0,68 (0,40-1,15)	0,14 (0,04-0,45)

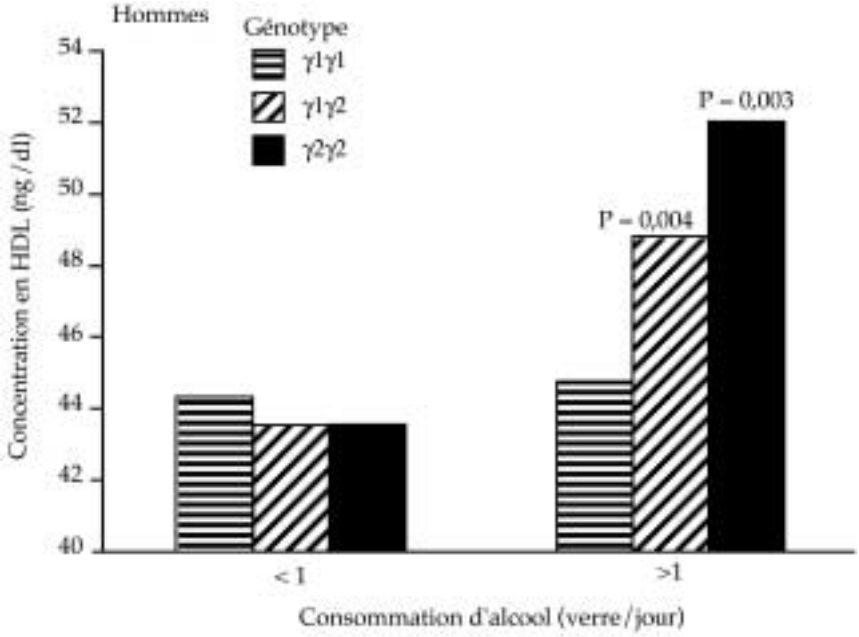
P interaction génotype/consommation d'alcool = 0,02

une consommation de 7g/j), mais l'impact sur le risque cardiovasculaire n'a pu être testé en raison de la rareté de ces événements chez la femme.

Protéine de transfert de cholestérol estérifié (CETP)

La CETP est impliquée dans le métabolisme des HDL : elle transfère du cholestérol estérifié des HDL vers les lipoprotéines à apoB en échange de triglycérides. Les sujets déficitaires en CETP ont des concentrations de HDL extrêmement élevées. La consommation modérée d'alcool protège de l'infarctus en partie par une élévation du cholestérol HDL liée à une diminution de l'activité CETP. Le polymorphisme TaqI B du gène de la CETP est constamment associé au HDL : l'allèle B2 augmente le HDL. Dans l'étude ECTIM (Étude cas-témoins sur l'infarctus du myocarde : environ 700 cas et 700 témoins de sexe masculin), ce résultat est particulièrement significatif ($p < 0,0001$) (Fumeron et coll., 1995). Cependant, la protection cardiovasculaire liée à l'augmentation du HDL-cholestérol par l'alcool semble restreinte aux sujets porteurs du génotype de la CETP TaqI B2B2. L'effet bénéfique du génotype apparaît au-dessus de 25 g/j d'alcool pour les concentrations en HDL et de 50 g/j pour le risque d'infarctus (tableaux 12.VI et 12.VII). Cet effet est une interaction avec l'éthanol, quelle que soit son origine (vin ou autre…) puisqu'il s'observe dans des pays aussi différents en termes de types de consommation que l'Irlande du Nord (Belfast) et la France (Lille, Strasbourg, Toulouse).

Cet effet bénéfique lié à l'allèle B2 avait été observé en Finlande, mais chez les hétérozygotes. Ce résultat n'a pas été observé dans d'autres études, soit par manque de puissance (Corella et coll., 2000, Espagne), soit par manque de sujets déclarant une consommation supérieure à 25 g d'alcool/j (étude Framingham). Le polymorphisme TaqIB est intronique, vraisemblablement sans rôle direct (marqueur uniquement). Un polymorphisme en 5' du gène, dont la fonctionnalité a été démontrée *in vitro*, semble expliquer l'effet de TaqIB par déséquilibre de liaison (Corbex et coll., 2000). D'autres variants codants,



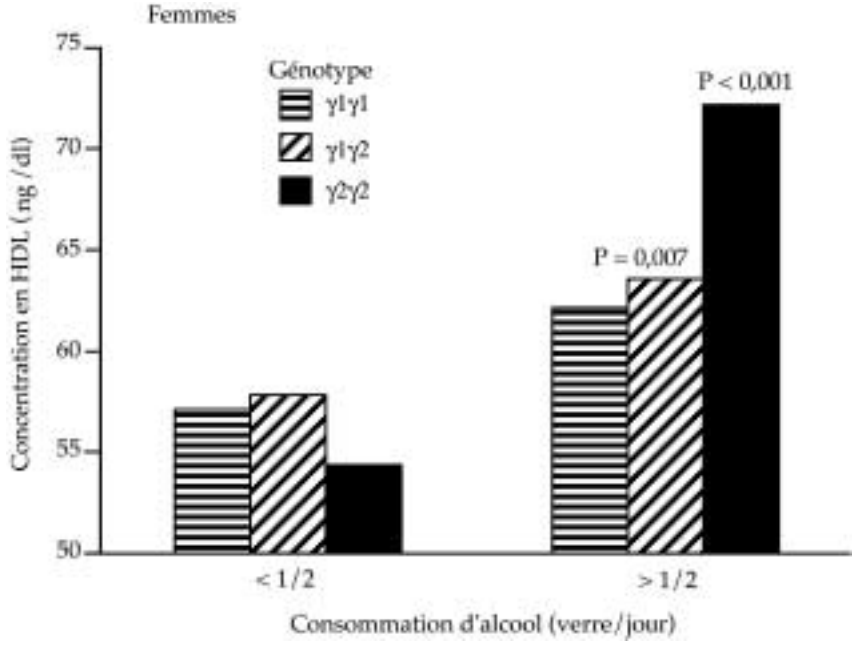


Figure 12.1 : Effet du génotype de l'ADH3 sur le HDL cholestérol en fonction de la consommation d'alcool (d'après Hines et coll., 2001)
Chez les hommes (*Physicians' health study,* n = 385, P interaction = 0,05) et chez les femmes (*Nurses' health study*, n = 325, P interaction = 0,02)

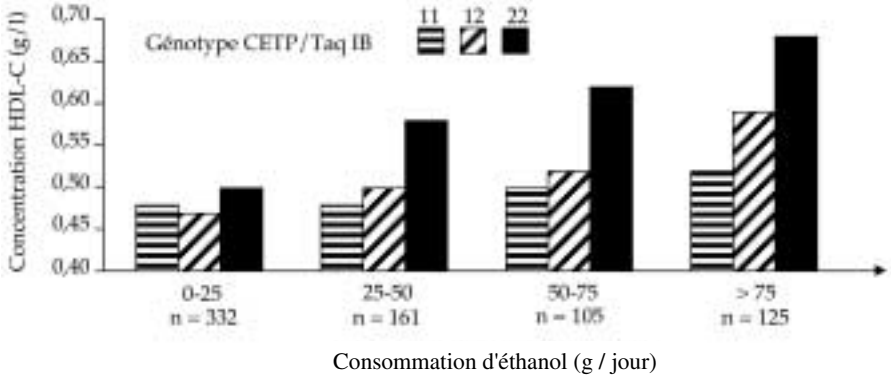


Figure 12.2 : Concentrations de HDL cholestérol en fonction du génotype *CETP/TaqIB* et de la consommation d'éthanol dans l'étude ECTIM (d'après Fumeron et coll., 1995)

Tableau 12.VI : Risque relatif (*odds ratio*) d'infarctus associé au génotype *CETP/TaqIB* en fonction de la consommation d'alcool (d'après Fumeron et coll., 1995)

Consommation d'alcool (g/j)	*Odds ratio* (B2B2 *vs* B1)
0	1,14
0-25	0,97
25-50	0,96
50-75	0,56
≥ 75	0,34*

* p < 0,02 ; interaction génotype B2B2/consommation d'alcool sur le risque d'infarctus : p = 0,034

Tableau 12.VII : Risque relatif (*odds ratio*) d'infarctus associé à la consommation d'alcool dans les différents génotypes *CETP/TaqIB* (d'après Fumeron et coll., 1995)

Génotype CETP/TaqI	*Odds ratio* (consommation < 50 g/j *vs* consommation (50 g/j)
B1B1	0,72
B1B2	0,81
B2B2	0,39*

* p < 0,005

également en déséquilibre de liaison avec TaqIB, ont peut-être un effet liaison (Corbex et coll., 2000). Dans une autre étude, il existe une interaction entre le sevrage alcoolique et le génotype de la CETP sur le HDL cholestérol, confirmant ainsi en miroir l'effet observé dans ECTIM (Toury et coll., 1998).

Système nerveux

Les effets de différents polymorphismes génétiques ont été explorés au niveau des conséquences d'une consommation excessive d'alcool tant chez l'adulte que lors de l'exposition *in utero*.

Modification de la liaison à la sérotonine dans le cerveau

Il existe un polymorphisme d'insertion-délétion dans le promoteur du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT). La version courte (S) est liée à une diminution de l'expression du gène se traduisant par une baisse de la liaison de la sérotonine au transporteur, par rapport à la version longue (L). Dans une expérience d'imagerie avec liaison au 5-HTT par un ligand marqué (I^{123}), on observe une diminution de la disponibilité des transporteurs au niveau du raphé chez les alcooliques (n = 14) par rapport aux témoins (n = 8) (États-Unis, Heinz et coll., 2000). Il existe une interaction (P = 0,01) puisque cette baisse s'observe exclusivement chez les sujets LL (les sujets porteurs de l'allèle S ont une disponibilité plus basse des transporteurs, mais l'alcool ne la modifie pas). Cette expérience préliminaire montre que les homozygotes LL seraient plus sensibles aux effets neurotoxiques d'une consommation excessive d'alcool.

Syndrome de Wernicke-Korsakoff

Chez les Asiatiques, l'allèle 1 de l'*ADH2* est associé à une consommation excessive d'alcool, vraisemblablement parce qu'il protège des effets désagréables du déficit en ADH2. Dans une étude japonaise, la fréquence du génotype *ADH2*1-1* est augmentée dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff (n = 47, fréquence = 50 %) par rapport aux consommateurs excessifs ne présentant pas ce syndrome (n = 342, fréquence = 30 %) et aux non-consommateurs excessifs (n = 175, fréquence = 8 %). Chez les consommateurs excessifs, l'*odds ratio* est de 2,5 pour le génotype *ADH2*1/2*1* (Matsushita et coll., 2000). On n'observe pas de différence entre les génotypes d'*ALDH2*. Si cette observation était confirmée, elle signifierait que c'est l'alcool et non l'acétaldéhyde qui influence le métabolisme de la thiamine, ou bien que l'ADH est impliquée dans ce métabolisme.

Développement intellectuel de l'enfant

La consommation d'alcool pendant la grossesse est associée à un retard dans le développement intellectuel. Le variant *ADH2*3* (forte activité mais faible affinité, donc isoenzyme sollicitée pour les fortes concentrations en éthanol), décrit uniquement chez les Afro-Américains, est associé à un développement intellectuel à 1 an des enfants de femmes consommatrices comparable à celui des femmes non consommatrices (McCarver, 2001 ; étude sur 243 enfants,

index de développement mental de Bailey). Pour l'auteur de l'étude, les dommages intra-utérins seraient observés à des concentrations d'éthanol de l'ordre de 20 à 40 mM, pour lesquelles l'enzyme codée par *ADH2*1* est saturée, mais pas celle codée par *ADH2*3* ; de plus, la vitesse maximale d'activité d'*ADH2*3* est plus élevée, ce qui permettrait une élimination plus rapide et donc une moins forte exposition au risque.

Fonction cognitive

L'allèle ε4 du polymorphisme de l'apolipoprotéine E est un facteur majeur de prédisposition à la maladie d'Alzheimer. Dans l'étude prospective française EVA (Dufouil et coll., 2000), la consommation d'alcool est associée à une diminution du risque de détérioration des performances cognitives chez les sujets non porteurs de l'allèle ε4 du polymorphisme de l'apolipoprotéine E et à une augmentation du risque chez les sujets ε4 (il existe aussi une interaction avec le tabac, mais en sens inverse).

En conclusion, les maladies liées à l'alcool ne touchent pas tous les consommateurs de manière égale. Il existe des différences individuelles dans la susceptibilité à l'alcool qui pourraient être expliquées en partie par des facteurs génétiques. L'essor de la biologie moléculaire permet maintenant de tester ces facteurs de prédisposition génétique aux maladies causées par l'alcool. Parmi ces facteurs, les variants des gènes du métabolisme de l'alcool (*ADH*, *ALDH*, *CYP2E1*) ont été les plus étudiés, et ont dans certaines populations (asiatiques en particulier) des influences directes se traduisant par des effets cliniques (cancers en général) importants. D'autres facteurs génétiques non directement liés à l'alcool peuvent moduler les effets de celui-ci en pathologie. Ces études renseignent sur la susceptibilité génétique, mais également sur la physiopathologie des maladies (cytokines) ou le cas échéant de la protection (CETP), liées à l'alcool. Cependant, la plupart du temps, ces études génétiques ne permettent pas de déterminer des seuils de sensibilité en fonction des génotypes dans les maladies liées à l'alcool, soit par manque de puissance (nombre de sujets trop faible) ou comparaisons inadéquates (par exemple consommateurs excessifs malades *vs* sujets sains non buveurs). De nouvelles études doivent donc être entreprises avec un nombre suffisant de sujets, de préférence des études prospectives.

Bibliographie

BASHIR R, DAY CP, JAMES OW, OGILVIE DJ, SYKES B, BASSENDINE MF. No evidence for involvement of type 1 collagen structural genes in genetic predisposition to alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1992, **16** : 316-319

BOUCHARDY C, HIRVONEN A, COUTELLE C, WARD PJ, DAYER P, BENHAMOU S. Role of alcohol dehydrogenase 3 and cytochrome P-4502E1 genotypes in susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. *Int J Cancer* 2000, **87** : 734-740

CHAO YC, LIOU SR, CHUNG YY, TANG HS, HSU CT et coll. Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in chinese patients. *Hepatology* 1994, **19** : 360-366

CHAO YC, WANG LS, HSIEH TY, CHU CW, CHANG FY, CHU HC. Chinese alcoholic patients with esophageal cancer are genetically different from alcoholics with acute pancreatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000, **95** : 2958-2964

CHEN J, GIOVANNUCCI EL, HUNTER DJ. MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women : an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. *J Nutr* 1999, **129** : 560S-564S

CHRISTA L, ZARSKI JP, NALPAS B, AUGEREAU C, BRÉCHOT C. Nested polymerase chain reaction on cellular DNA in plasma : a rapid method to investigate the collagen type I A2 MspI polymorphic restriction site in alcoholic patients. *Hum Genet* 1992, **88** : 537-540

CORBEX M, POIRIER O, FUMERON F, BETOULLE D, EVANS A et coll. An extensive association analysis between the CETP gene and coronary heart disease phenotypes reveals several putative functional polymorphisms and gene-environment interaction. *Genet Epidemiol* 2000, **19** : 64-80

CORELLA D, SAIZ C, GUILLEN M, PORTOLES O, MULET F et coll. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population. *Atherosclerosis* 2000, **152** : 367-376

DAY CP, JAMES OF, BASSENDINE MF, CRABB DW, THOMASSON HR et coll. Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology* 1991, **14** : 798-801

DUFOUIL C, TZOURIO C, BRAYNE C, BERR C, AMOUYEL P, ALPEROVITCH A. Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers. *Epidemiology* 2000, **11** : 280-284

ENOMOTO N, TAKASE S, TAKADA N, TAKADA A. Alcoholic liver disease in heterozygotes of mutant and normal aldehyde dehydrogenase-2 genes. *Hepatology* 1991, **13** : 1071-1075

FREUDENHEIM JL, AMBROSONE CB, MOYSICH KB, VENA JE, GRAHAM S et coll. Alcohol dehydrogenase 3 genotype modification of the association of alcohol consumption with breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 1999, **10** : 369-377

FUMERON F, BETOULLE D, LUC G, BEHAGUE I, RICARD S et coll. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995, **96** : 1664-1671

GIRAUD V, NAVEAU S, BETOULLE D, ABELLA A, BARDOU M et coll. Influence of apolipoprotein E polymorphism in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : 571-575

GROVE J, DALY AK, BASSENDINE MF, DAY CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997, **26** : 143-146

GROVE J, DALY AK, BASSENDINE MF, GILVARRY E, DAY CP. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut* 2000, **46** : 540-545

HANNUKSELA ML, LIINAMAA MJ, KESANIEMI YA, SAVOLAINEN MJ. Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis* 1994, **110** : 35-44

HARTY LC, CAPORASO NE, HAYES RB, WINN DM, BRAVO-OTERO E et coll. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1997, **89** : 1698-1705

HEINZ A, JONES DW, MAZZANTI C, GOLDMAN D, RAGAN P et coll. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 643-649

HINES LM, HANKINSON SE, SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, KELSEY KT et coll. A prospective study of the effect of alcohol consumption and ADH3 genotype on plasma steroid hormone levels and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1099-1105

HINES LM, STAMPFER MJ, MA J, GAZIANO JM, RIDKER PM et coll. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001, **344** : 549-555

HRUBEC Z, OMENN GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis : twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcoholism Clin Exp Res* 1981, **5** : 207-215

JAHNKE V, MATTHIAS C, FRYER A, STRANGE R. Glutathione S-transferase and cytochrome-P-450 polymorphism as risk factors for squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1996, **172** : 671-673

KATOH T, KANEKO S, KOHSHI K, MUNAKA M, KITAGAWA K et coll. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and oral cavity cancer. *Int J Cancer* 1999, **83** : 606-609

KIYOHARA C. Genetic polymorphism of enzymes involved in xenobiotic metabolism and the risk of colorectal cancer. *J Epidemiol* 2000, **10** : 349-360

LADERO JM, AGUNDEZ JAG, RODRIGUEZ-LESCURE A, DIAZ-RUBIO M, BENITEZ J. RsaI polymporphism at the cytochrome p4502E1 locus and risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 1996, **39** : 330-333

LUCAS D, MENEZ C, FLOCH F, GOURLAOUEN Y, SPARFEL O et coll. Cytochromes P4502E1 and P4501A1 genotypes and susceptibility to cirrhosis or upper aerodigestive tract cancer in alcoholic caucasians. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1033-1037

MATSUSHITA S, KATO M, MURAMATSU T, HIGUCHI S. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 337-340

MCCARVER DG. ADH2 and CYP2E1 genetic polymorphisms : risk factors for alcohol-related birth defects. *Drug Metabolism and Disposition* 2001, **29** : 562-565

MORITA S, YANO M, SHIOZAKI H, TSUJINAKA T, EBISUI C et coll. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 polymorphisms are not associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer* 1997, **71** : 192-195

MORITA S, YANO M, TSUJINAKA T, AKIYAMA Y, TANIGUCHI M et coll. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1999, **80** : 685-688

MUTO M, HITOMI Y, OHTSU A, EBIHARA S, YOSHIDA S, ESUMI H. Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple esophageal dysplasia in head and neck cancer patients. *Gut* 2000, **47** : 256-261

NOMURA T, NOMA H, SHIBAHARA T, YOKOYAMA A, MURAMATUSU T, OHMORI T. Aldehyde dehydrogenase 2 and glutathione S-transferase M 1 polymorphisms in relation to the risk for oral cancer in Japanese drinkers. *Oral Oncol* 2000, **36** : 42-46

OLSHAN AF, WEISSLER MC, WATSON MA, BELL DA. Risk of head and neck cancer and the alcohol dehydrogenase 3 genotype. *Carcinogenesis* 2001, **22** : 57-61

ORDOVAS JM, CUPPLES LA, CORELLA D, OTVOS JD, OSGOOD D et coll. Association of cholesteryl ester transfer protein-*Taq*IB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk. The Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, **20** : 1323-1329

PARK SK, YOO KY, LEE SJ, KIM SU, AHN SH et coll. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 301-309

PASTOR IJ, LASO FJ, AVILA JJ, RODRIGUEZ RE, GONZALEZ-SARMIENTO R. Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist is associated with alcoolism in Spanish men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1479-1482

PIRMOHAMED M, KITTERINGHAM NR, QUEST LJ, ALLOTT RL, GREEN VJ et coll. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 351-357

POUPON RE, NALPAS B, COUTELLE C, FLEURY B, COUZIGOU P, HIGUERET D. Polymorphism of alcohol dehydrogenase, alcohol and aldehyde dehydrogenase activities : implication in alcoholic cirrhosis in white patients. The French Group for Research on Alcohol and Liver. *Hepatology* 1992, **15** : 1017-1022

TAKAMATSU M, YAMAUCHI M, MAEZAWA Y, OHATA M, SAITOH S, TODA G. Correlation of a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene with hepatic fibrosis in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 141S-144S

TAKAMATSU M, YAMAUCHI M, MAEZAWA Y, SAITOH S, MAEYAMA S, UCHIKOSHI T. Genetic polymorphisms of interleukin-1beta in association with the development of alcoholic liver disease in Japanes patients. *Am J Gastroenterol* 2000, **95** : 1305-1311

TAKESHITA T, YANG X, INOUE Y, SATO S, MORIMOTO K. Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese. *Cancer Lett* 2000, **149** : 69-76

TOURY I, ZAHOUANI A, HUSSON M, SCHELLENBERG F, FUMERON F et coll. Variability of the gene coding for cholesteryl ester transfer protein influences the response of transfer activity and HDL-cholesterol to alcohol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998, **8** : 185-191.

ULRICH CM, KAMPMAN E, BIGLER J, SCHWARTZ SM, CHEN C et coll. Colorectal adenomas and the C677T *MTHFR* polymorphism : Evidence for Gene-Environment interaction ? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 659-668

ULRICH CM, KAMPMAN E, BIGLER J, SCHWARTZ SM, CHEN C et coll. Lack of association between the C677T MTHFR polymorphism and colorectal hyperplastic polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 427-433

WONG NACS, RAE F, SIMPSON KJ, MURRAY GD, HARRISON DJ. Genetic polymorphisms of cytochrome p4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population : a study and literature review, including meta-analysis. *J Clin Pathol Mol Pathol* 2000a, **53** : 88-93

WONG NA, RAE F, BATHGATE A, SMITH CAD, HARRISON DJ. Polymorphisms of the gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a Caucasian population. *Toxicol Lett* 2000b, **115** : 17-22

YAMAUCHI M, MAEZAWA Y, TODA G, SUZUKI H, SAKURAI S. Association of a restriction fragment length polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with Japanese alcoholic liver cirrhosis. *J Hepatol* 1995, **23** : 519-523

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OHMORI T, HIGUCHI S, HAYASHIDA M, ISHII H. Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, **5** : 99-102

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OHMORI T, YOKOYAMA T, OKUYAMA K et coll. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 1383-1387

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OMORI T, MATSUSHITA S, YOSHIMIZU H et coll. Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms influence susceptibility to esophageal cancer in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1705-1710

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OMORI T, YOKOYAMA T, MATSUSHITA S et coll. Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 2001, **22** : 433-439

13

Consommation d'alcool et statut nutritionnel

Les relations entre la consommation d'alcool et la nutrition revêtent plusieurs aspects (Lieber, 2000). L'alcool peut avoir un effet direct sur le statut nutritionnel, en entraînant une malnutrition par substitution aux autres nutriments, ou inversement un surpoids par addition, ou bien encore des modifications du comportement alimentaire. Indirectement, la consommation d'alcool peut entraîner une malnutrition par maldigestion ou malabsorption liées aux complications organiques (foie, pancréas, intestin grêle). En fait, une grande partie des dénutritions liées à l'alcool sont une conséquence de la cirrhose (Anonyme, 1999). Des interactions existent également, certaines carences ou problèmes nutritionnels majorant les effets de l'alcool, et l'alcool majorant l'effet des troubles nutritionnels. La dénutrition comme l'obésité augmentent les risques de maladies alcooliques du foie. Enfin, l'alcool modifie le métabolisme des nutriments.

Statut nutritionnel global

Différentes études ont exploré les effets d'une consommation d'alcool sur le statut nutritionnel global (dénutrition, effet sur la prise alimentaire, effet sur la corpulence…).

Alcool et dénutrition

Chez les consommateurs excessifs hospitalisés pour complications d'une intoxication alcoolique, on observe des malnutritions sévères : apports protéiques insuffisants, signes de dénutrition protéique, indice de masse corporelle (IMC) bas, pli cutané tricipital mince, masse musculaire diminuée. Dans une étude de consommateurs excessifs chroniques hospitalisés (n = 60), 33 % ont une myopathie définie par une atrophie de la fibre musculaire à la biopsie. Ces sujets sont les plus dénutris (100 % de malnutris *vs* 34,6 %, IMC = 19,9 *vs* 23,6 ; le pli cutané tricipital ainsi que les circonférence et surface brachiales sont également significativement diminués (Romero et coll., 1994).

Au niveau tissulaire, l'alcool remplace les substrats normaux, le foie étant l'organe le plus affecté. La malnutrition est un facteur étiologique primaire des dysfonctionnements hépatiques. Cependant, l'alcool entraîne la cirrhose chez les primates, même avec un régime adéquat et une stéatose hépatique ou des lésions chez l'homme même en l'absence de carence nutritionnelle. La malnutrition protéique diminue la sécrétion des lipoprotéines, ce qui potentialise le stockage hépatique des lipides sous l'effet direct de l'alcool. Cependant, même avec un régime enrichi en protéines, l'alcool entraîne des modifications importantes des lipides au niveau du foie (Lieber, 2000).

À niveau égal de consommation d'alcool, les consommateurs excessifs malnutris ont une alcoolémie plus élevée et qui dure plus longtemps que les individus nourris normalement (Lieber, 2000).

Beaucoup de patients consommateurs excessifs ne sont pas malnutris ou moins dénutris que les consommateurs excessifs hospitalisés (Gloria et coll., 1997), mais, parmi les patients hospitalisés, les consommateurs excessifs sont en général plus dénutris que les non-consommateurs excessifs, indépendamment de leurs pathologies. La grande variabilité de l'état nutritionnel des consommateurs excessifs reflète cependant les différences dans leur alimentation, leur statut socioéconomique et leurs complications organiques.

Relation entre alcool et prise alimentaire

La consommation d'alcool s'accompagne souvent de modifications qualitatives dans la prise alimentaire, même quand la consommation énergétique totale n'est pas diminuée. En général, à niveau bas de consommation, les calories alcooliques s'ajoutent à la consommation énergétique totale. Quand la consommation s'élève, l'alcool se substitue partiellement aux glucides (Colditz et coll., 1991 ; Fisher et Gordon, 1985 ; Gruchow et coll., 1985). À des hauts niveaux de consommation d'alcool, la plupart des autres nutriments sont également diminués. Plusieurs études ont été effectuées aux États-Unis, mais les modifications du comportement alimentaire associées à l'alcool sont certainement variables selon les pays.

Par exemple, dans l'étude NHANES I (États-Unis, Gruchow et coll., 1985), la consommation calorique totale des consommateurs est plus élevée que celle des non-consommateurs, mais seulement par les calories alcooliques. Chez les consommateurs, les calories non alcooliques diminuent quand les calories de l'alcool augmentent. Les consommateurs ingèrent moins de glucides. Le groupe consommateurs modérés (alcool : 16 % des apports énergétiques) a une consommation calorique augmentée (sans augmentation de poids) par rapport aux non- consommateurs à activité physique équivalente. Jusqu'à 23 % de la consommation énergétique totale, l'alcool se substitue aux glucides. À plus de 30 % des apports énergétiques en alcool, les protéines et les lipides diminuent également, les vitamines A, C et la thiamine peuvent

descendre sous les apports recommandés. Le calcium, le fer et les fibres diminuent aussi.

Dans une étude française (Herbeth et coll., 1988) réalisée dans le centre de médecine préventive de Nancy, les apports caloriques dus à l'alcool s'additionnent, sans donc les remplacer, aux apports de base venant des macronutriments. Le comportement alimentaire associé à la prise de boissons alcooliques comporte plus de viande et de produits carnés, de pain, de légumes secs, de pommes de terre et moins de lait et de yaourts, fruits, légumes, produits sucrés : le régime est donc plus riche en lipides et moins riches en glucides et vitamines A et C (Herbeth et coll., 1988). Il a également été montré que les végétariens consomment moins d'alcool (*Oxford vegetarian study* ; Appleby et coll., 1998).

Dans l'étude E3N (étude de cohorte portant sur 100 000 femmes adhérentes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale, nées entre 1925 et 1950, dont les 3/4 ont rempli un questionnaire alimentaire), les femmes consommatrices d'alcool ont un apport calorique plus important que les non-buveuses, que l'on considère l'énergie totale ou l'énergie non alcoolique. Par ailleurs, la part de l'énergie apportée par les lipides et les protéines croît avec la quantité d'alcool ingérée, alors que celle apportée par les hydrates de carbone décroît (Kesse et coll., 2001).

En Italie, une étude portant sur 2 381 hommes et 3 261 femmes âgés de 20 à 74 ans, hospitalisés pour une maladie ni alcoolique ni cancéreuse, rapporte que la consommation de vin n'est pas associée à des différences de consommation d'autres aliments potentiellement bénéfiques (fruits, légumes cuits ou crus, salade, poisson) (Chatenoud et coll., 2000). Le régime de type méditerranéen est adopté par tous.

Les effets à court terme de la consommation d'alcool ont été étudiés expérimentalement. Dans deux expériences de consommation avant un repas libre, les sujets ne compensent pas l'augmentation des calories représentée par l'alcool par une diminution de la prise alimentaire dans le repas qui suit, ou même dans la journée suivante (Poppitt et coll., 1996 ; Westerterp-Plantenga et Verwegen, 1999). À court terme, la consommation entraîne donc une augmentation des apports énergétiques.

Relation entre alcool et corpulence

L'alcool est un nutriment énergétique (7,1 kcal/g). Cependant, les études épidémiologiques montrent que la consommation d'alcool ne produit pas le gain attendu en poids corporel. Dans la population générale, chez les hommes, l'alcool est plutôt associé positivement au poids (mais souvent l'association est absente, et parfois inverse), alors que, chez les femmes, la relation est presque toujours inverse (pour revue, Hellerstedt et coll., 1990 ; Colditz et coll., 1991 ; Liu, 1996 ; Brunner et coll., 2001). Par exemple, dans la *Nurses health study*

(comportant 89 538 femmes), l'IMC est corrélé négativement à la consommation d'alcool et l'IMC des femmes consommant 1-2 verres/jour est inférieur de 15 % à celui des non-consommatrices (Colditz et coll., 1991).

L'alcool favorise l'obésité abdominale chez les hommes (Brunner et coll., 2001, tableau 13.I), en particulier lorsqu'il est associé à la sédentarité et à une consommation élevée en lipides (Tremblay et coll., 1995).

Tableau 13.I : Effet de la consommation d'alcool sur la corpulence et les facteurs métaboliques associés* (d'après Brunner et coll., 2001)

	Odds ratio (consommateurs *vs* abstinents) (IC 95 %)			
	Consommation d'alcool (unités par semaine)			
	Hommes		Femmes	
Paramètre	1-21	> 22	1-14	> 15
IMC	1,28 (1,01-1,63)	1,92 (1,46-2,52)	0,61 (0,47-0,78)	0,62 (0,40-0,95)
RTH	0,94 (0,75-1,18)	1,51 (1,17-1,96)	0,60 (0,47-0,78)	0,87 (0,58-1,31)
HDL	0,77 (0,63-0,95)	0,38 (0,29-0,51)	0,51 (0,40-0,66)	0,16 (0,09-0,29)
Insuline 2 h	0,95 (0,77-1,18)	0,74 (0,56-0,97)	0,60 (0,46-0,77)	0,62 (0,41-0,95)

* : risque de figurer dans le quintile défavorable pour la corpulence et les facteurs métaboliques associés ; IMC = indice de masse corporelle (poids/taille^2) ; RTH = rapport des circonférences taille/hanches

Ce tableau rapportant les résultats obtenus dans la *Whitehall II study* (4 480 hommes, 1 863 femmes) montre un risque de corpulence augmenté chez les hommes, au niveau abdominal (RTH), non retrouvé chez les femmes, en fonction de la consommation d'alcool. Il suggère également un effet bénéfique de la consommation d'alcool sur le HDL cholestérol et sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, dans les deux sexes.

Le mode de consommation semble jouer un rôle dans la relation entre alcool et corpulence. Chez des fumeurs en bonne santé (*Lung health study* : 3 616 hommes, 2 141 femmes), il n'existe pas de différence d'IMC entre consommateurs et non-consommateurs, hommes ou femmes ; mais chez les consommateurs, après ajustement sur l'âge, l'éducation et le nombre de cigarettes par jour, la consommation d'alcool totale par semaine est associée à une diminution de l'IMC dans les deux sexes, alors qu'une quantité plus élevée d'alcool par prise est associée à un IMC augmenté (Istvan et coll., 1995). En Finlande (Mannisto et coll., 1996, 27 215 hommes fumeurs), la consommation d'alcool est associée positivement à l'IMC, mais les consommateurs quotidiens sont plus minces (IMC = 25,8) que les consommateurs non quotidiens (IMC = 26,4), pour une consommation totale égale. Dans les pays nordiques, la consommation de spiritueux est plus associée à l'IMC que celle des autres boissons (Jacobsen et Thelle 1987 ; Mannisto et coll., 1996). Cependant, en Italie, la consommation d'alcool, principalement sous forme

de vin, est positivement associée à la corpulence, même chez les femmes, et n'est pas associée à des différences de consommation d'autres aliments potentiellement bénéfiques (fruits, légumes cuits ou crus, salade, poisson) (Ferro-Luzzi et coll., 1988 ; Chatenoud et coll., 2000).

Il existe donc un paradoxe apparent sur les relations observées entre alcool et corpulence. Les enquêtes épidémiologiques montrent que, à consommation modérée, les personnes ne compensent pas par une baisse des autres nutriments. Les expériences directes de charge en alcool montrent également qu'il n'y a pas de diminution de la prise alimentaire compensatoire à court terme, mais plutôt une augmentation (effet apéritif). Ces données sont contradictoires avec les résultats montrant que le poids corporel n'augmente pas autant qu'il le devrait chez les hommes, ou diminue chez les femmes, avec la consommation d'alcool. La notion « les calories alcooliques ne comptent pas » est depuis longtemps répandue ; différentes causes ont été invoquées : altération des mitochondries entraînant un mauvais couplage oxydation lipidique/production d'énergie ou voie microsomale oxydant l'éthanol sans conservation de l'énergie chimique (Lieber, 2000). En réalité, les expériences de calorimétrie indirecte montrent que l'énergie de l'éthanol est utilisée efficacement par le corps et que l'énergie de l'alcool compte. La thermogenèse (dégagement de chaleur) induite par l'alcool est en moyenne de 15 %, donc 85 % de l'énergie apportée par l'alcool sont utilisables (par comparaison, la thermogenèse induite par les protéines est de 25 %, de 8 % pour les glucides et de 3 % pour les graisses). D'autre part, l'éthanol n'est pas stocké, mais oxydé de préférence aux autres nutriments. L'ingestion d'alcool réduit l'oxydation des lipides et favorise donc leur stockage (Jéquier, 1999a).

Une première explication du paradoxe tient aux facteurs de confusion liés au mode de vie, difficilement pris en compte dans les études transversales. La majorité des études (et les plus importantes en nombre) sont américaines. Certaines études européennes (France, Italie) ne vont pas dans le même sens que les études américaines, en particulier chez les femmes, ce qui peut indiquer un rôle du type d'alcool, des modalités de consommation (aux repas ou non, régulières ou « *binge* ») ainsi que des différences culturelles dans les réponses et leur fiabilité (Ferro-Luzzi et coll., 1988 ; Hellerstedt et coll., 1990). Le tabac joue un rôle complexe, puisqu'il est corrélé positivement à l'alcool et négativement à la corpulence. Cependant, les études les plus importantes ajustent sur la consommation de tabac. De plus, on manque d'études prospectives. Idéalement, les effets de l'alcool sur la consommation calorique et la dépense énergétique devraient être étudiés sur plusieurs semaines ou mois.

Une autre explication pourrait être une augmentation de la sensibilité à l'insuline, et donc une diminution de l'insulinémie, provoquée par l'alcool à dose modérée. Si cet effet s'exerce au niveau du muscle, de l'adipocyte et du foie, on obtient une baisse du stockage des acides gras, et une désinhibition de la cétogenèse et de la gluconéogenèse hépatiques qui sont thermogéniques (McCarthy, 1999). Les données épidémiologiques vont dans ce sens : la

consommation d'alcool est corrélée négativement à l'insulinémie chez les hommes et les femmes (Brunner et coll., 2001, tableau I) ; le risque de diabète de type 2 (insulinorésistant) est diminué chez les hommes consommateurs modérés par rapport aux abstinents ou aux grands consommateurs (Wei et coll., 2000) ; dans la *Nurses health study*, les femmes consommant au moins 2 verres/jour ont un risque de diabète de type 2 sur 4 ans diminué de 70 % par rapport aux non-consommatrices (Stampfer et coll., 1988) (après correction par l'IMC, cette diminution est de 40 %). Toutefois, des résultats expérimentaux ont été obtenus allant contre cette théorie : l'alcool en aigu provoque une sécrétion d'insuline, avec un hyperinsulinisme transitoire accélérant la clairance du glucose et inhibant l'oxydation des lipides ; *in vitro*, l'éthanol inhibe directement l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline (Seiler et coll., 2000) et la transduction en réponse à l'insuline, IGF1, PDGF.

Une autre explication récente serait une augmentation associée à l'alcool de la dépense énergétique dans la vie quotidienne. La thermogenèse d'activité non liée à l'exercice (NEAT : petits mouvements sans bouger le centre de gravité, « bougeotte ») semble jouer un rôle majeur dans la réponse à l'excès calorique. Une consommation d'alcool modérée pourrait activer la NEAT (Jéquier, 1999b).

Interactions entre alcool et obésité

Les sujets en surpoids utilisent plus efficacement l'alcool. Dans une étude expérimentale ayant suivi des femmes recevant (ou non) 30 g d'alcool par jour pendant 3 mois, 15 femmes ont eu besoin de 886 kJ/j de supplément sous alcool pour maintenir un poids constant, alors que 22 ont eu besoin d'une diminution des apports (559 kJ) (Clevidence et coll., 1995). Les femmes les plus corpulentes (IMC = 25,2) utilisent plus efficacement les calories alcooliques que les autres (IMC = 22,6). Dans une autre étude réalisée chez les hommes (supplément de 90 g alcool/j), l'alcool ne fait grossir que les sujets obèses (Crouse et Grundy, 1984). Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse de la sensibilité à l'insuline : en effet, les sujets obèses sont résistants à l'insuline et l'effet sensibilisateur de l'alcool pourrait être inhibé (ou négligeable) chez eux.

La consommation d'alcool augmente le cholestérol HDL (HDL – C) dans la population générale, tandis que l'obésité le diminue. Chez les sujets obèses, l'effet de l'alcool sur le HDL – C ne s'observe pas, ni dans des études d'intervention (vin apportant 30 g/j d'alcool chez des hommes, pendant 3 semaines, Hagiage et coll., 1992 ; ou vin apportant 20 g/j d'alcool chez des femmes, pendant 10 semaines, Cordain et coll., 2000) ni dans une enquête rétrospective (653 femmes consultant au service de nutrition à l'hôpital Bichat, Fricker et coll., 1990) (tableau 13.II). Ces données sont également en faveur du rôle de l'insuline, puisque un HDL-C bas est signe constant d'insulino-résistance.

Tableau 13.II : Concentrations de HDL-C en fonction de la corpulence et de la consommation d'alcool (d'après Fricker et coll., 1990)

	HDL cholestérol (mg/dl)		
	Consommation d'alcool (g/j)		
IMC	0	≤ 10 g/j	> 10 g/j
< 27,3 *	59	63	68
(27,3 < 32,3	53	57	59
(32,3	53	55	56

* Comparaison entre abstinentes *vs* toutes consommations : P < 0,01 ; IMC = indice de masse corporelle

Enfin, l'obésité est un facteur de risque des maladies hépatiques alcooliques : le risque de cirrhose est multiplié par deux ou trois chez les obèses.

Alcool et nutriments spécifiques

Différentes associations ont été rapportées entre une altération des teneurs et/ou du métabolisme de certains nutriments spécifiques et la consommation chronique excessive d'alcool, accompagnée ou non d'une pathologie alcoolique (pour revue, Lieber, 2000).

Protéines et acides aminés

L'alcool en aigu modifie la captation des acides aminés par le foie, diminue l'oxydation de la leucine, augmente les acides aminés ramifiés sériques, modifie la synthèse des lipoprotéines, de l'albumine et du fibrinogène. En chronique, l'alcool modifie la sécrétion des protéines par le foie. Il augmente le catabolisme protéique au niveau cardiaque et du tractus gastro-intestinal.

Rétinol et β-carotène

La maladie alcoolique du foie s'accompagne d'une baisse sévère de la vitamine A hépatique (figure 13.1), même pour une atteinte modérée et quand la vitamine A plasmatique, la RBP (*retinol binding protein*) et la préalbumine sont normales. La malnutrition (carence d'apport) est un facteur de ce déficit, qui apparaît cependant aussi chez des patients apparemment bien nourris, suggérant ainsi un effet direct de l'alcool. La déplétion en vitamine A hépatique joue un rôle clé dans la fibrose hépatique. Ceci a été confirmé par des expériences de consommation chronique chez des babouins ayant un régime par ailleurs adéquat : une dose d'alcool représentant 50 % des apports énergétiques entraîne une stéatose en 4 mois, avec 59 % de diminution de vitamine A hépatique, puis une fibrose ou une cirrhose en 24-84 mois avec 95 % de

diminution de la vitamine A hépatique. La consommation d'alcool associée au déficit en vitamine A favorise la carcinogenèse.

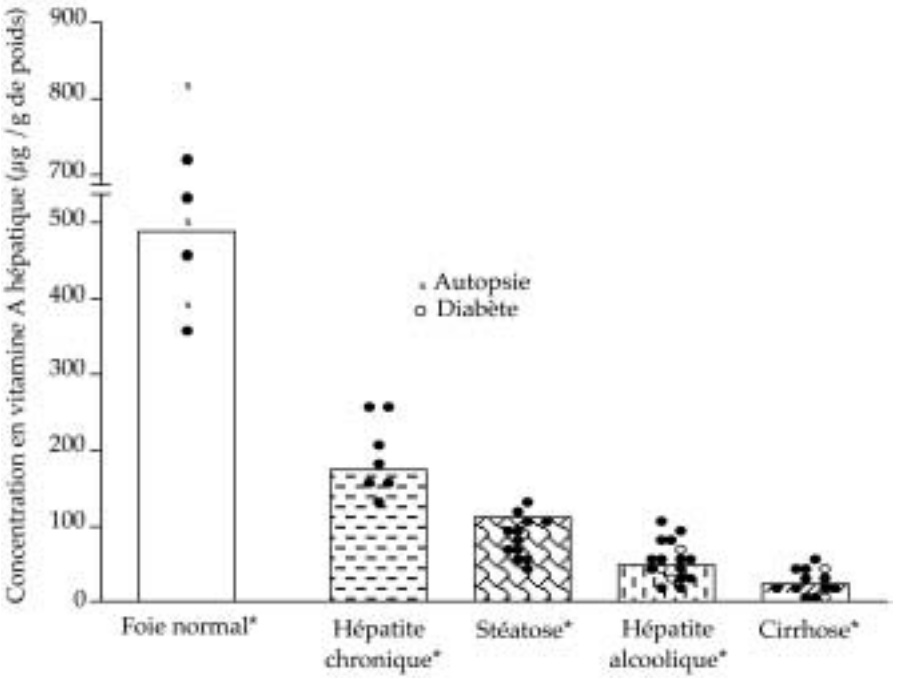


Figure 13.1 : Concentrations en vitamine A hépatique chez des sujets sains, chez des porteurs d'une hépatite chronique ou à différents stades de lésions alcooliques du foie (d'après Leo et Lieber, 1982 ; Lieber, 2000)
* : $p < 0,001$

L'alcool est inversement corrélé à la teneur en β-carotène plasmatique (Drewnovski et coll., 1997 ; Rock et coll., 1999), et les consommateurs excessifs ont une concentration basse de β-carotène par rapport aux consommateurs faibles ou modérés (Lecomte et coll., 1994a), reflétant principalement une consommation basse (peu de fruits et légumes). Il semble que l'alcool bloque la conversion du β-carotène en vitamine A.

Les carences en caroténoïdes et en rétinoïdes ont pour effets la fibrose hépatique, la carcinogenèse et une embryotoxicité, qui sont potentialisées par l'alcool, et inversement. Il existe des arguments expérimentaux sur des modèles animaux (babouins, rats) montrant qu'un excès de rétinol ou de β-carotène a des effets analogues à ceux d'une carence, potentialisés par l'alcool (Lieber, 2000). Des effets toxiques de ces vitamines ont été observés chez l'homme, qui

pourraient en théorie être également potentialisés par l'alcool, mais cela n'a pas été montré, le déficit étant plutôt la règle chez les consommateurs excessifs.

Vitamine C

Les différentes mesures du statut en vitamine C (acide ascorbique sérique, leucocytaire, urinaire post charge) montrent une diminution chez les consommateurs excessifs. Lorsque la consommation d'alcool est supérieure à 30 % des apports énergétiques, la consommation de vitamine C est généralement inférieure aux apports recommandés (Gruchow et coll., 1985). Cependant, ces changements ont peu de signification clinique (pas de scorbut).

Vitamine D, calcium et métabolisme osseux

Chez les consommateurs excessifs, des maladies liées aux anomalies de l'homéostasie phosphocalcique et de la vitamine D ont été décrites : diminution de la masse et de la densité osseuses, augmentation de la susceptibilité aux fractures, ostéonécrose. Il semble que ces troubles soient principalement secondaires à la malnutrition (Santolaria et coll., 2000). Expérimentalement, l'alcool diminue la formation osseuse chez l'homme sain et l'animal, et la prolifération des ostéoblastes en culture. Cependant, dans la population générale, il existe une corrélation positive entre alcool et masse osseuse, et pas de changement ou une diminution du risque de fracture. Les effets d'une consommation faible ou modérée sont généralement bénéfiques, en particulier chez les femmes ménopausées, les effets délétères n'étant observés que chez les consommateurs excessifs de sexe masculin (Turner, 2000).

Chez les consommateurs excessifs, les ions Ca, P et Mg sont diminués dans le plasma, mais la vitamine D3 peut être basse, élevée ou inchangée, indiquant un métabolisme du calcium perturbé. Chez les patients avec maladie alcoolique du foie, il peut y avoir un déficit en vitamine D par insuffisance d'apports et malabsorption, mais aussi exposition insuffisante au soleil.

Vitamine K

Une carence est possible chez les consommateurs excessifs par malabsorption des graisses secondaire aux atteintes organiques (insuffisance pancréatique, obstruction biliaire, anomalies de la muqueuse intestinale dues à une carence en folates).

Acide folique

Il existe une tendance au déficit en acide folique quand la consommation d'alcool est élevée et les apports bas, se traduisant par une baisse des folates

sériques, puis des folates érythrocytaires chez les consommateurs excessifs (Gloria et coll., 1997 ; Lieber, 2000).

Les consommateurs excessifs dénutris sans maladie hépatique absorbent moins bien l'acide folique que des sujets contrôles mieux nourris. Cependant, il n'est pas démontré que la carence protéique ou l'alcool diminuent l'absorption. On ne sait pas quel aspect de la malnutrition affecte l'absorption et dans quelles circonstances cliniques l'alcool joue un rôle sur cette absorption. En aigu, l'alcool diminue les folates sériques, en partie par augmentation de l'excrétion urinaire.

L'alcool augmente les conséquences d'une carence en folates : il accélère la survenue d'une anémie mégaloblastique et supprime la réponse hématologique à l'acide folique chez les sujets carencés. La consommation d'alcool et le déficit en folates sont des facteurs de risque du cancer colorectal.

Thiamine

Les consommateurs excessifs ont une absorption diminuée de thiamine, mais le plus souvent secondaire au déficit en folates. L'alcool pourrait ne pas avoir d'effet direct sur l'absorption de thiamine chez l'homme (bien qu'il en ait chez les rongeurs). De plus, chez les grands consommateurs, l'absorption est souvent inférieure aux apports recommandés. La carence en thiamine est classique, et se traduit par le syndrome de Wernicke-Korsakoff. Cette carence peut être traitée par l'administration de thiamine.

Pyridoxine

Un déficit (mesuré par le pyridoxal phosphate, PLP) est trouvé chez 50 % des consommateurs excessifs, sans troubles hématologiques ou hépatiques. Il est lié à la fois à une baisse de la consommation et à une augmentation du catabolisme du PLP par l'acétaldéhyde (Gloria et coll., 1997 ; Lieber, 2000).

Vitamine B12

En général, il n'y a pas de déficit en vitamine B12 lié à l'alcool, mais l'insuffisance pancréatique diminue l'absorption. Chez des volontaires sains, une consommation d'alcool sur plusieurs semaines diminue aussi l'absorption.

Riboflavine

Quand il y a une diminution générale de la consommation des vitamines B, une carence en riboflavine peut survenir. Une étude montre un déficit chez 50 % de patients hospitalisés pour complications liées à l'alcool, sans signe clinique, mais avec des anomalies au test biologique (activité glutathion réductase érythrocytaire en réponse à FAD) qui se corrigent après 2 à 7 jours de supplémentation.

Vitamine E et sélénium

La carence en vitamine E n'est pas une complication reconnue de la consommation excessive d'alcool, mais les patients ayant une pancréatite alcoolique chronique ont une diminution du rapport vitamine E/lipides plasmatiques totaux. Une déplétion hépatique par augmentation de l'oxydation de l'α-tocophérol, ainsi qu'une baisse de la consommation, ont été montrées chez le rat. Il existe un risque potentiel de carence chez les consommateurs excessifs chroniques à apports faibles, et de stéatorrhée due à une pancréatite ou une cholestase prolongée. Chez des rats alcooliques (déplétés en vitamine E), la supplémentation n'a pas d'effet significatif sur la superoxyde dismutase à Mn (augmentée par l'alcool) (Koch et coll., 2000).

Pour des consommations faibles ou modérées, il n'y a pas de corrélation entre le niveau d'α-tocophérol sérique et la consommation d'alcool, après ajustement sur les autres variables (Gascon-Vila et coll., 1997, enquête chez 143 sujets catalans hommes/femmes non fumeurs, en bonne santé). Cependant, les consommateurs excessifs ont une diminution de l'α-tocophérol sérique et du sélénium non expliquée par la diminution des apports (Lecomte et coll., 1994b).

Magnésium

L'alcool provoque en aigu une perte de magnésium dans les urines. La consommation excessive d'alcool est associée à un déficit en magnésium. Le bilan en magnésium se positive après sevrage.

Fer

Chez la plupart des patients consommateurs excessifs, le fer est normal ou modérément augmenté. Un déficit peut survenir en présence de lésions gastro-intestinales associées à la maladie alcoolique, qui peuvent saigner. Le fer hépatique est augmenté dans des études d'autopsies de patients avec cirrhose alcoolique précoce.

Zinc

Chez les consommateurs excessifs, le zinc est diminué dans le plasma et le foie, et augmenté dans les urines. Chez les cirrhotiques alcooliques, la consommation et l'absorption sont diminuées, et l'excrétion urinaire augmentée (alors que la cirrhose non alcoolique ne modifie pas l'absorption). Les consommateurs excessifs sont un groupe à régime pauvre en zinc. Les non-consommateurs ont aussi une consommation de zinc supérieure à un groupe de consommateurs modérés (hommes jeunes, sains, non fumeurs). En intervention, une consommation modérée d'alcool (40 g/j, 3 semaines) augmente le zinc sérique sans modification des apports (Frimpong et Louis-Charles, 1989).

Cuivre

Le cuivre hépatique est augmenté dans la cirrhose alcoolique sévère. Le cuivre sérique est parfois augmenté, parfois non (indépendamment de la maladie hépatique). Une consommation modérée d'alcool en aigu (40 g) augmente le Cu sérique (Frimpong et Louis-Charles, 1989). On ne montre pas de différence dans les apports en Cu entre non-consommateurs et consommateurs modérés de l'étude précédente (Frimpong et Louis-Charles, 1989).

Thérapie nutritionnelle chez les consommateurs excessifs

Les individus consommant plus de 30 % des calories sous forme d'alcool ont une probabilité élevée d'apports réduits en glucides, protéines, lipides, vitamines A, C, B (thiamine spécialement) et minéraux comme le calcium et le fer. Une alimentation complète et équilibrée, comparable à celle des sujets non consommateurs excessifs, est donc recommandée pour prévenir les signes de carence, bien que cela ne suffise pas à éviter les atteintes organiques dues à la toxicité directe de l'alcool (Lieber, 2000).

Le déficit en thiamine provoque des troubles sérieux, mais curables, avec une grande marge de sécurité,même si la carence n'est pas prouvée (50 mg/j en parentéral puis *per os)*. Riboflavine et pyridoxine sont administrées en routine par des préparations multivitaminées. Les apports en folates doivent être assurés par le régime de l'hôpital ; une supplémentation n'est envisagée qu'en cas de déficit sévère. La vitamine A n'est de même administrée qu'en cas de carence bien documentée, et chez des patients abstinents sûrs.

La supplémentation en zinc n'est envisagée qu'en cas de cécité nocturne ne répondant pas à une supplémentation en vitamine A. Le magnésium est recommandé pour les patients symptomatiques, avec magnésémie basse. Une carence en fer clairement diagnostiquée peut être corrigée *per os*.

Le traitement des maladies hépatiques doit comprendre un programme nutritionnel pour assurer une réplétion protéique. Ce programme doit prendre en compte le fait que la maladie alcoolique peut modifier les besoins. Par exemple, la méthionine doit être activée en S-adénosylméthionine (SAMe), réaction altérée par la maladie : la SAMe, plutôt que la méthionine, doit donc être administrée en supplémentation en cas de maladie hépatique grave.

La pancréatite aiguë implique une nutrition parentérale prolongée. Une insuffisance pancréatique chronique doit être traitée par un régime incluant une baisse des lipides et une prise d'enzymes pancréatiques au moment des repas.

En conclusion, le statut nutritionnel est influencé par la consommation d'alcool, de façon directe ou indirecte (substitution de la prise alimentaire ou malabsorption liée aux pathologies). Par ailleurs, les carences nutritionnelles

majorent les effets de l'alcool (à consommation égale d'alcool, les patients malnutris ont un pic d'alcoolémie plus élevé) et la consommation d'alcool affecte le métabolisme des nutriments (folates, vitamine A).

Globalement, 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. L'augmentation par l'alcool de la sensibilité à l'insuline provoquerait une baisse du stockage des acides gras par le tissu adipeux. Le mode de consommation semble toutefois jouer un rôle sur l'adiposité : à consommation égale, des consommateurs quotidiens sont plus minces que des consommateurs irréguliers.

Bibliographie

ANONYME. Carences nutritionnelles. Étiologies et dépistage. Éditions Inserm, Collection expertise collective, 1999

APPLEBY PN, THOROGOOD M, MANN JI, KEY TJ. Low body mass index in non-meat eaters : the possible roles of animal fat, dietary fibre and alcohol. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998, **22** : 454-460

BRUNNER MJ, WUNSCH H, MARMOT MG. What is an optimal diet ? Relationship of macronutrient intake to obesity, glucose tolerance, lipoprotein cholesterol levels and the metabolic syndrome in the Whitehall II study. *Int J Obes Relat Metab Dis* 2001, **25** : 45-53

CHATENOUD L, NEGRI E, VECCHIA CL, VOLPATO O, FRANCESCHI S. Wine drinking and diet in Italy. *Eur J Clin Nutr* 2000, **54** : 177-179

CLEVIDENCE BA, TAYLOR PR, CAMPBELL WS, JUDD JT. Lean and heavy women may not use energy from alcohol with equal efficiency. *J Nutr* 1995, **125** : 2536-2540

COLDITZ GA, GIOVANNUCCI E, RIMM EB, STAMPFER MJ, ROSNER B et coll. Alcohol intake in relation to diet and obesity in women and men. *Am J Clin Nutr* 1991, **54** : 49-55

CORDAIN L, MELBY CL, HAMAMOTO AE, O'NEILL DS, CORNIER MA et coll. Influence of moderate chronic wine consumption on insulin sensitivity and other correlates of syndrome X in moderately obese women. *Metabolism* 2000, **49** : 1473-1478

COUDRAY C, TRESSOL JC, FEILLET-COUDRAY C, BELLANGER J, PEPIN D, MAZUR A. Long-term consumption of red wine does not modify intestinal absorption or status of zinc and copper in rats. *J Nutr* 2000, **130** : 1309-1313

CRIQUI MH, RINGEL BL. Does diet or alcohol explain the French paradox ? *Lancet* 1994, **344** : 1719-1723

CROUSE JR, GRUNDY SM. Effects of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metabolism in man. *J Lipid Res* 1984, **25** : 486-496

CUEVAS AM, GUASCH V, CASTILLO O, IRRIBARRA V, MIZON CA et coll. A high-fat diet induces and red wine counteracts endothelial dysfunction in human volunteers. *Lipids* 2000, **35** : 143-148

DJOUSSE L, ELLISON RC, MCLENNAN CE, CUPPLES LA, LIPINSKA I et coll. Acute effects of a high-fat meal with and without red wine on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999, **84** : 660-664

DREWNOWSKI A, ROCK CL, HENDERSON SA, SHORE AB, FISCHLER C et coll. Serum beta-carotene and vitamin C as biomarkers of vegetable and fruit intakes in a community-based sample of French adults. *Am J Clin Nutr* 1997, **65** : 1796-1802

FERRO-LUZZI A, MOBARHAN S, MAIANI G, SCACCINI C, SETTE S et coll. Habitual alcohol consumption and nutritional status of the elderly. *Eur J Clin Nutr* 1988, **42** : 5-13

FISHER M, GORDON T. The relation of drinking and smoking habits to diet : the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Clin Nutr* 1985, **41** : 623-630

FRICKER J, FUMERON F, CHABCHOUB S, APFELBAUM M, GIRARD-GLOBA A. Lack of association between dietary alcohol and HDL-cholesterol concentration in obese women. *Atherosclerosis* 1990, **81** : 119-125.

FRIMPONG NA, LOUIS-CHARLES J. Copper and zinc status in moderate alcohol intake. *Adv Exp Med Biol* 1989, **258** : 145-154

GASCON-VILA P, GARCIA-CLOSAS R, SERRA-MAJEM L, PASTOR MC, RIBAS L et coll. Determinants of the nutritional status of vitamin E in a non-smoking Mediterranean population. Analysis of the effect of vitamin E intake, alcohol consumption and body mass index on the serum alpha-tocopherol concentration. *Eur J Clin Nutr* 1997, **51** : 723-728

GLORIA L, CRAVO M, CAMILO ME, RESENDE M, CARDOSO JN et coll. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics : Relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1997, **92** : 485-489

GRUCHOW HW, SOBOCINSKI KA, BARBORIAK JJ, SCHELLER JG. Alcohol consumption, nutrient intake and relative body weight among US adults. *Am J Clin Nutr* 1985, **42** : 289-295

HAGIAGE M, MARTI C, RIGAUD D, SENAULT C, FUMERON F et coll. Effect of a moderate alcohol intake on the lipoproteins of normotriglyceridemic obese subjects compared with normoponderal controls. *Metabolism* 1992, **41** : 856-861

HELLERSTEDT WL, JEFFERY RW, MURRAY DM. The association between alcohol intake and adiposity in the general population. *Am J Epidemiol* 1990, **132** : 594-611

HERBETH B, DIDELOT-BARTELEMY L, LEMOINE A, LE DEVEHAT. Dietary behavior of French men according to alcohol drinking pattern. *J Stud Alcohol* 1988, **49** : 268-272

ISTVAN J, MURRAY R, VOELKER H. The relationship between patterns of alcohol consumption and body weight. Lung Health Study Research Group. *Int J Epidemiol* 1995, **24** : 543-546

JACOBSEN BK, THELLE DS. The Tromso Heart Study : the relationship between food habits and the body mass index. *J Chron Dis* 1987, **40** : 795-800

JÉQUIER E. Alcohol intake and body weight : a paradox. *Am J Clin Nutr* 1999a, **69** : 173-174

JEQUIER E. Reply to MF McCarthy. *Am J Clin Nutr* 1999b, **70** : 941-942

KESSE E, CLAVEL-CHAPELON F, SLIMANI N, VAN LIERE M and the E3N group. Do eating habits differ according to alcohol consumption? *Am J Clin Nutr* 2001, **74** : 322-327

KOCH O, FARRE S, DE LEO ME, PALOZZA P, PALAZZOTTI B et coll. Regulation of manganese superoxide dismutase (MnSOD) in chronic experimental alcoholism : effects of vitamin E-supplemented and -deficient diets. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 159-163

LECOMTE E, GROLIER P, HERBETH B, PIROLLET P, MUSSE N et coll. The relation of alcohol consumption to serum carotenoid and retinol levels. Effects of withdrawal. *Int J Vit Nutr Res* 1994a, **64** : 170-175

LECOMTE E, HERBETH B, PIROLLET P, CHANCERELLE Y, ARNAUD J et coll. Effect of alcohol consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators. *Am J Clin Nutr* 1994b, **60** : 255-261

LEO MA, LIEBER CS. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *N Engl J Med* 1982, **307** : 597-601

LIEBER CS. Alcohol : Its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nutr* 2000, **20** : 395-430

LIU S. Ethanol intake and body weight among smokers. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 225-226

MANNISTO S, PIETINEN P, HAUKKA J, OVASKAINEN ML, ALBANES D, VIRTAMO J. Reported alcohol intake, diet and body mass index in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : 239-245

MCCARTHY MF. The alcohol paradox. *Am J Clin Nutr* 1999, **70** : 940-941

POPPITT SD, ECKHARDT JW, MCGONAGLE J, MURGATROYD PR, PRENTICE AM. Short-term effects of alcohol consumption on appetite and energy intake. *Physiol Behav* 1996, **60** : 1063-1070

ROCK CL, THORNQUIST MD, KRISTAL AR, PATTERSON RE, COOPER DA et coll. Demographic, dietary and lifestyle factors differentially explain variability in serum carotenoids and fat-soluble vitamins : baseline results from the sentinel site of the Olestra post-marketing surveillance study. *J Nutr* 1999, **129** : 855-864

ROMERO JC, SANTOLARIA F, GONZALEZ-REIMERS E, DIAZ-FLORES L, CONDE A, et coll. Chronic alcoholic myopathy and nutritional status. *Alcohol* 1994, **11** : 549-555

SANTOLARIA F, GONZALEZ-REIMERS E, PEREZ-MANZANO JL, MILENA A, GOMEZ-RODRIGUEZ MA et coll. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoolic patients. *Alcohol* 2000, **22** : 147-157

SEILER AEM, HENDERSON A, RUBIN R. Ethanol inhibits insulin receptor tyrosine kinase. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1869-1872

SENAULT C, BETOULLE D, LUC G, HAUW P, RIGAUD D, FUMERON F. Beneficial effects of a moderate consumption of red wine on cellular cholesterol efflux in young men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000, **10** : 63-69

STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC, MANSON JE, ARKY RA et coll. A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 549-558

TREMBLAY A, BUEMANN B, THERIAULT G, BOUCHARD C. Body fatness in active individuals reporting low lipid and alcohol intake. *Eur J Clin Nutr* 1995, **49** : 824-831

TURNER RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1693-1701

WEI M, GIBBONS LW, MITCHELL TL, KAMPERT JB, BLAIR SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000, **23** : 18-22

WESTERTERP-PLANTENGA MS, VERWEGEN CRT. The appetizing effect of an apéritif in overweight and normal-weight humans. *Am J Clin Nutr* 1999, **69** : 205-212

14

Interactions entre alcool et médicaments

Compte tenu du nombre important de personnes consommant de l'alcool de façon chronique ou aiguë et de personnes consommant des médicaments, la fréquence des consommations associées ne peut qu'être importante. Or ces deux types de produits peuvent interagir avec des conséquences parfois dommageables.

Les mécanismes des interactions éthanol-médicament peuvent être d'origine pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'interaction pharmacocinétique entraîne une modification des concentrations du médicament ou de l'un de ses métabolites dans le sang. L'interaction est pharmacodynamique lorsqu'elle modifie l'effet d'un produit sans altérer sa pharmacocinétique, c'est-à-dire sans agir sur ses concentrations, en particulier au niveau des récepteurs.

Interactions pharmacodynamiques

Tout effet pharmacologique suppose l'existence d'un récepteur sur lequel se fixe le produit actif. Cependant, un même effet pharmacologique peut être obtenu par la stimulation de récepteurs différents, et un produit peut agir sur plusieurs récepteurs, entraînant ainsi des effets très différents, recherchés ou non : on parle alors d'effets latéraux ou d'effets indésirables. Du point de vue de la terminologie des mécanismes et des degrés d'interaction, on parlera d'interaction additive lorsque les effets des deux produits s'ajoutent sans potentialisation, d'une synergie s'il y a potentialisation, et enfin d'un antagonisme si l'effet résultant est inférieur à la somme des effets séparés.

Étude expérimentale des interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacologiques entre l'éthanol et les médicaments sont étudiées au cours de protocoles menés chez des volontaires sains auxquels on administre le médicament à étudier seul, ou avec de l'éthanol, et qui effectuent un certain nombre de tests explorant la psychomotricité, la vigilance,

l'efficience intellectuelle et l'aptitude à conduire. Les résultats sont comparés à ceux obtenus hors de l'absorption de médicament et d'éthanol. Simultanément, on fait des prélèvements de sang afin de mesurer les concentrations plasmatiques des deux produits (médicament et éthanol). Des courbes représentatives de l'« effet » en fonction de la concentration plasmatique sont ensuite tracées, l'étude du « déplacement » de la courbe permettant de caractériser l'interaction.

Potentialisation des effets sédatifs

Du point de vue pharmacologique, l'éthanol est un dépresseur du système nerveux central qui induit somnolence et sédation ; à forte dose, il peut même entraîner le coma. Cette dépression centrale est précédée par une phase d'euphorie et d'excitation psychomotrice, définissant l'ébriété. D'autres médicaments exercent également un effet dépresseur sur le système nerveux central, que cet effet soit recherché ou indésirable.

L'éthanol et certains médicaments tranquillisants ou sédatifs comme les benzodiazépines et les barbituriques agissent au niveau du système nerveux central par l'intermédiaire d'un même neuromédiateur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (Eckardt et coll., 1998). Le GABA agit sur un récepteur complexe, composé de quatre sous-unités, et commande l'ouverture du « canal chlore », c'est-à-dire l'entrée des ions chlorure dans la cellule cérébrale, créant ainsi une hyperpolarisation membranaire responsable d'une inhibition synaptique entraînant la sédation.

L'utilisation concomitante d'éthanol et d'une benzodiazépine ou d'un barbiturique majore les effets sédatifs des deux produits. À dose élevée, le risque est celui d'une dépression respiratoire ; à dose modérée, les conséquences sont une diminution de la vigilance, de l'attention et de la concentration, ce qui entraîne un accroissement des risques dans le cadre de la conduite automobile et de certaines activités de travail ou de loisir (Linnoila et Mattila, 1973 ; Mattila, 1990 ; Bond et coll., 1992 ; Kunsman et coll., 1992). Les mêmes types d'effets, et donc le même type de risques, peuvent se retrouver avec tous les dépresseurs du système nerveux central (sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques) (Morselli et coll., 1971 ; Linnoila et coll., 1979 ; Choisy et coll., 1998 ; Ernouf et coll., 1998).

Certains médicaments ont des effets sédatifs qui ne sont pas recherchés mais qui accompagnent l'effet principal du produit (effets latéraux) : certains antihistaminiques (utilisés contre les manifestations allergiques), myorelaxants, antalgiques et antidépresseurs. Concernant les antihistaminiques, cet effet n'est significatif, en pratique, que pour les produits de première génération ayant une action marquée sur le système nerveux central et une action atropinique. Les molécules plus récentes (astémizole, cétirizine, terfénadine…) n'ont pas d'effet anticholinergique et franchissent peu la barrière hématoencéphalique : elles ne potentialisent donc pas l'effet sédatif de l'éthanol

(Bateman et coll., 1983). Parmi les antidépresseurs, ce sont surtout les tricycliques qui sont concernés : il a été montré qu'après un traitement de deux semaines par amitrirtyline ou doxépine, la prise d'éthanol provoquait une perturbation importante de la vigilance. En revanche, une dose d'éthanol équivalente ne modifie pas de façon significative la vigilance des personnes traitées par nortriptyline ou clomipramine (Seppala et coll., 1979). La miansérine, l'indalpine et la nomifensine n'accentuent pas les effet de l'éthanol sur la vigilance (Taeuber, 1977). Comme dans le cas des médicaments dont l'effet principal est la sédation, l'absorption avec de l'éthanol d'un de ces médicaments à effet latéral sédatif a pour conséquence, même à dose modérée, une diminution de la vigilance.

Interactions pharmacocinétiques

La prise d'alcool peut influencer la concentration sanguine des médicaments par un effet sur l'absorption de la molécule pharmaceutique, ou au niveau de son métabolisme (Lane et coll., 1985 ; Lieber et Abittan, 1999 ; Lieber, 2000).

Modélisation des interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques entre l'éthanol et les médicaments peuvent être modélisées mathématiquement, qu'il s'agisse des effets aigus de l'ingestion d'alcool ou des effets d'une consommation chronique. Les effets aigus sont étudiés au cours de protocoles consistant en l'administration du médicament à étudier seul, de l'éthanol seul puis des deux produits. Les concentrations sanguines des produits sont mesurées dans les trois situations, et les courbes représentatives de ces concentrations en fonction du temps sont comparées : un déplacement d'une courbe lors de l'administration de l'association médicament-éthanol signe une interaction. L'effet de la consommation chronique est quant à lui étudié en comparant les courbes représentatives des concentrations sanguines, en fonction du temps, d'un médicament administré chez un sujet sain et du même médicament administré chez un consommateur excessif chronique, en absence de consommation d'éthanol concomitante. Ces protocoles permettent de vérifier les hypothèses élaborées à partir des mécanismes pharmacocinétiques et de déterminer l'incidence clinique des résultats obtenus *in vitro*.

Absorption

L'éthanol est une petite molécule facilement résorbée par la muqueuse digestive, 80 % l'étant au niveau intestinal (duodénum et jéjunum). La fonction pylorique qui commande la vidange gastrique peut donc réguler le taux de résorption de l'éthanol. La plupart des médicaments diminuant la sécrétion

acide ou la sécrétion de pepsine prolongent le délai de vidange gastrique, mais il existe des exceptions, comme la ranitidine (Palmer et coll., 1991 ; Fraser et coll., 1992) qui augmente la fréquence de cette vidange sans doute par influence sur les mécanismes cholinergiques intrinsèques. Les médicaments accélérant la vidange gastrique (par exemple médicaments utilisés dans le traitement du mal des transports, métoclopramide, dompéridone) avancent l'apparition du pic d'éthanolémie (Linnoila et coll., 1979), alors que les médicaments retardant l'ouverture du pylore (anticholinergiques comme les atropiniques et antidépresseurs tricycliques) retardent son apparition (Hall et coll., 1976).

Les alcools forts (de concentration supérieure à 20 %) entraînent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et peuvent ainsi favoriser l'absorption des médicaments au niveau de l'estomac (médicaments acides comme l'aspirine, les barbituriques ou certains anti-inflammatoires). En effet, les molécules chimiques sont d'autant mieux absorbées au niveau des membranes biologiques qu'elles sont sous forme non ionisée, or les substances à caractère acide sont peu ionisées dans les milieux acides, tels que l'estomac (Mattila, 1990).

Métabolisme

La prise conjointe de médicaments et d'alcool (en aigu ou en chronique) peut donner lieu à des interactions au niveau des voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme de l'éthanol : alcool déshydrogénase (ADH), aldéhyde déshydrogénase (ALDH), cytochrome P4502E1 (CYP2E1), ainsi que de la production d'acétate.

Premier passage gastrique

L'éthanol est en partie absorbé au niveau gastrique, or la muqueuse gastrique contient de l'alcool-déshydrogénase (ADH) qui est responsable d'un métabolisme de premier passage de l'éthanol (premier métabolisme transformant une fraction de l'éthanol avant qu'il n'atteigne la circulation générale). Certains médicaments comme la cimétidine et d'autres molécules de la même classe pharmacologique (ranitidine, nizatidine), utilisés dans le traitement des ulcères gastriques, sont des inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2). *In vitro*, ils peuvent dans certaines conditions inhiber l'ADH ; on peut s'attendre ainsi à une diminution de l'effet de premier passage, avec pour conséquence une augmentation de l'éthanolémie. Toutefois, les résultats obtenus *in vivo* sont contradictoires (Brown et coll., 1995 ; Levitt, 1993 ; Brown et James, 1998). Certains auteurs retrouvent une augmentation des concentrations plasmatiques de l'éthanol chez les sujets traités par les anti-H2, en comparaison de sujets non traités. Mais d'autres études ne retrouvent pas cette influence. Plusieurs explications peuvent être proposées à cette discordance : tous les médicaments ayant des propriétés anti-H2 ne semblent pas inhiber l'ADH avec la même intensité ; les anti-H2 retardent la vidange gastrique ; il

existe des variations génétiques de l'ADH et certaines isoenzymes pourraient être plus sensibles que d'autres à l'inhibition par les médicaments ; la quantité d'éthanol ingérée semble également jouer un rôle : ainsi, on ne retrouve pas d'interaction pour des doses ingérées supérieures à 0,3 g/kg de poids corporel, alors que dans plusieurs études des doses inférieures à 0,15 g/kg entraîneraient une augmentation des éthanolémies (Levitt, 1993).

L'aspirine pourrait avoir une influence sur l'éthanolémie similaire à celle des antagonistes des récepteurs H2 (Roine et coll., 1990). En revanche, l'oméprazole et le lanzoprazole seraient sans effet (Rizzo et coll., 1996).

Métabolisme hépatique

L'alcool déshydrogénase est, chez les consommateurs occasionnels, la principale enzyme du métabolisme de l'éthanol. Elle est également responsable de la première étape de l'oxydation de deux médicaments cardiotoniques : la digitoxine et la digoxine, extraites de la digitale. Une compétition entre l'éthanol et ces médicaments au niveau de l'ADH a été démontrée *in vitro*, mais ses répercussions cliniques ne sont pas établies. Un médicament neuroleptique, la chlorpromazine, inhibe l'ADH et son administration avec de l'éthanol entraîne des éthanolémies supérieures à celles attendues (Mezey, 1976). L'interaction au niveau de l'ADH peut être utilisée pour traiter des intoxications par d'autres alcools que l'éthanol et en particulier par l'éthylène-glycol, utilisé comme antigel, et le méthanol, utilisé comme solvant. Ces deux alcools sont métabolisés par l'ADH en aldéhydes puis en acides (respectivement l'acide formique et l'acide oxalique) par l'aldéhyde-déshydrogénase. Les deux acides formés sont toxiques. Le traitement des intoxications par l'éthylène-glycol et le méthanol repose sur le blocage de ce métabolisme par saturation de l'ADH. Dans cette optique, on peut utiliser l'éthanol qui a pour l'ADH une affinité plus grande que les deux autres alcools, ou le 4-méthyl-pyrazole (fomepizole), un inhibiteur de l'ADH (Bekka et coll., 2001).

Les cytochromes P450 sont des enzymes contenues dans le réticulum endoplasmique (microsomes) des hépatocytes. Inductibles, elles voient leur activité augmenter sous l'influence de divers agents ; elles peuvent également être inhibées. Le cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme de l'éthanol est de type P4502E1 (CYP2E1). L'influence de l'éthanol sur ce cytochrome apparaît complexe puisque les effets sont différents, et même apparemment opposés, selon que l'on considère une alcoolisation aiguë ou une alcoolisation chronique. En fait, les effets observés sont la conséquence de deux mécanismes d'action différents. La voie d'oxydation des alcools en acétaldéhyde *via* le CYP2E1 est secondaire chez les consommateurs occasionnels (la voie principale étant celle de l'ADH), mais devient plus importante chez les consommateurs chroniques, le CYP2E1 étant inductible par l'éthanol. Par ailleurs, le CYP2E1 oxyde d'autres substances comme des cétones, des solvants halogénés, des produits anesthésiques et des médicaments comme l'isoniazide. Le

paracétamol (médicament analgésique et antipyrétique très répandu) est également métabolisé par le CYP2E1, avec la production d'un métabolite hépatotoxique.

Cette molécule est un bon exemple pour expliquer les effets apparemment paradoxaux de l'éthanol sur le CYP2E1. Il existe dans chaque organisme une certaine quantité d'enzyme disponible pour la transformation des composés dont il a la charge. Si le stock enzymatique est employé à la métabolisation d'un produit, il n'est plus disponible pour d'autres produits : il existe une compétition vis-à-vis de l'enzyme entre les différents produits qu'elle transforme et l'enzyme métabolisera préférentiellement un des deux produits au détriment de l'autre. Ainsi, si l'on absorbe simultanément (ou presque), dans un but suicidaire par exemple, une importante quantité d'éthanol et d'un autre produit comme le paracétamol, c'est l'éthanol qui sera métabolisé préférentiellement : la production du métabolite toxique du paracétamol étant inhibée, la toxicité du paracétamol diminuera et l'éthanol jouera dans ce cas un rôle « protecteur ». En revanche, l'éthanol induit le CYP2E1 lorsqu'il est consommé de façon chronique. Si une personne buvant régulièrement des quantités relativement élevées d'éthanol absorbe ponctuellement du paracétamol, celui-ci sera plus rapidement métabolisé, avec deux conséquences : un raccourcissement de l'effet antalgique du paracétamol et une production plus rapide du métabolite toxique. En cas d'absorption de grandes quantités de paracétamol, les capacités de neutralisation du métabolite toxique peuvent être débordées et des hépatites graves peuvent survenir (Girre et coll., 1993 ; Zimmerman et Maddrey, 1995 ; Slattery et coll., 1996). L'induction du CYP2E1 par l'éthanol a d'autres conséquences en médecine ; ainsi, le métabolisme accéléré de certains anesthésiques (enflurane et halothane) chez un sujet dont le CYP2E1 est induit nécessite de plus grandes quantités de produit pour obtenir l'anesthésie. Cette induction est mesurable, l'évaluation consistant à administrer un produit spécifiquement métabolisé par l'enzyme et à mesurer après un temps donné les proportions respectives du produit et du métabolite (Girre et coll., 1994).

L'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) catalyse la transformation des aldéhydes en acides, par exemple de l'acétaldéhyde en acétate. L'acétaldéhyde est un produit toxique, qui provoque, lorsqu'il s'accumule, un malaise général avec sensation de chaleur, rougeur du visage, fourmillements, céphalées, asthénie, tachycardie, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus. Certains médicaments peuvent inhiber l'ALDH, le plus connu étant le disulfiram (ou Antabuse®), d'où le nom d'« effet antabuse » donné à la réaction accompagnant l'accumulation d'acétaldéhyde. Cet effet a été utilisé chez les consommateurs excessifs chroniques comme aide au maintien de l'abstinence. D'autres médicaments peuvent, quand ils sont absorbés avec de l'alcool, provoquer un effet antabuse : bêta-lactamines (céfamandole, latomoxef, céfopérazone) (Drummer et coll., 1980 ; Neu et Prince, 1980 ; Portier et coll.,

1980), antiamibien (métronidazole) (Ban et coll., 1966), hypoglycémiants (chlorpropamide et tolbutamide) (Leslie et Pike, 1978 ; Jerntorp et coll., 1982).

L'acétate produit par oxydation de l'aldéhyde, quelle que soit la voie enzymatique empruntée, est intégré au cycle de Krebs sous forme d'acétyl-coenzyme-A (acétyl-CoA). Une importante consommation d'éthanol aboutit donc à une production accrue d'acétyl-CoA. Celui-ci, donneur de radicaux acétylés dans les réactions catalysées par la N-acétyl-transférase, peut être le facteur limitant de la réaction : dans ce cas, une augmentation de la production d'acétyl-CoA entraînera une augmentation de l'acétylation. L'isoniazide, utilisé comme antituberculeux, est ainsi plus rapidement acétylé en cas de consommation excessive d'alcool, et donc moins efficace ; par ailleurs, le métabolite acétylé (N-acétyl-isoniazide) est à son tour oxydé en un métabolite toxique. Toutefois, l'incidence de cette interaction est variable suivant l'activité N-acétyl-transférase qui, soumise à un polymorphisme génétique, détermine des sujets acétyleurs lents ou rapides ; la concentration en acétyl-CoA ne serait ainsi un facteur limitant que chez les sujets acétyleurs rapides (Olsen et Morland, 1978 ; Kopanoff et coll., 1978).

En conclusion, les interactions entre éthanol et médicaments sont complexes car elles mettent en jeu des mécanismes très divers. Cependant, elles sont assez bien connues et peuvent donc être prévues et modélisées. Il semble important que les médecins prescripteurs et le grand public soient avertis des interactions entre l'alcool et les médicaments, afin que ces effets, mieux connus, incitent à la plus grande prudence quant à la prescription de médicaments chez des consommateurs habituels et quant à la consommation aiguë d'alcool lors de traitements médicamenteux.

Bibliographie

BAN TA, LEHMAN HE, ROY P. Rapport préliminaire sur l'effet thérapeutique du Flagyl dans l'alcoolisme. *Union Med Can* 1966, **95** : 147

BATEMAN DN, CHAPMAN PH, RAWLINS MD. Lack of effect of astemizole on ethanol dynamics or kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, **25** : 567-568

BEKKA R, BORRON SW, ASTIER A, SANDOUK P, BISMUTH C, BAUD FJ. Treatment of methanol poisoning with intravenous fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, **39** : 59-67

BOND AJ, SILVEIRA JC, LADER MH. The effect of alprazolam alone and combined with alcohol on central integrative activity. *Eur J Clin Pharmacol* 1992, **42** : 495-498

BROWN ASJM, JAMES OFW. Omeprazole, ranitidine and cimetidine have no effect on peak blood ethanol concentrations, first pass metabolism or area under the time-ethanol curve under « real-life » drinking conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, **12** : 141-145

BROWN ASJM, FIATORONE JR, WOOD P, BENETT MK, KELLY PJ et coll. The effect of gastritis on human gastric alcohol deshydrogenase activity and ethanol metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, **9** : 57-61

CHOISY H, LARCAN A, ROYER RJ, VANDEL B. Interactions alcool-médicaments. *In :* Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. GIROUD JP, MATHE G, MEYNIEL G, éds. 2° éd Paris Expansion scientifique française 1998, 249-262

DRUMMER S, HAUSSERWE, REMINGTON JS. Antabuse-like effect of betalactam antibiotics. *N Engl J Med* 1980, **303** : 1417-1418

ECKARDT MJ, FILE SE, GRANT KA, GUERRI C, HOFFMAN PL et coll. Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 998-1040

ERNOUF D, BELLOIR J, POMIES JP, BOUSSA N. Interactions alcool-médicaments. *Alcoologie* 1998, **20** : 35-53

FRASER AG, HUDSON M, SAWYERR AM, ROSALKI SB, POUNDER RE. Short report : the effect of ranitidine on the post-prandial absorption of a low dose of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther* 1992, **6** : 267-271

GIRRE C, HISPARD H, PALOMBO S, N'GUYEN C, DALLY S. Increased metabolism of acetaminophen (paracetamol) in chronically alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 170-173

GIRRE C, LUCAS D, HISPARD E, MENEZ C, DALLY S, MENEZ JF. Assessment of cytochrome P4502E1 induction in alcoholic patients by chlorzoxazone pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol* 1994, **47** : 1503-1508

HALL RC, BROWN D, CARTER R, KENDALL MJ. The effect of desmethyl-imipramine on the absorption of alcohol and paracetamol. *Postgrad Med J* 1976, **52** : 139-142

JERNTROP P, ALMER LO, MELARDER A. Is the blood chlorpropamide concentration critical in chlorpropamide alcohol flush? *Lancet* 1982, **1** : 165-166

KOPANOFF DE, SNIDER DE, CARAS GJ. Isoniazid-related hepatitis : a US public health service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978, **117** : 991-1001

KUNSMAN GW, MANNO JE, PRZEKOP MA, MANNO BR, KUNSMAN CM. The effects of temazepam and ethanol on human psychomotor performance. *Eur J Clin Pharm*acol 1992, **43** : 603-611

LANE EA, GUTHRIE S, LINNOILA M. Effects of ethanol on drug and metabolite pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1985, **10** : 228-247

LESLIE RDG, PIKE DA. Chlorpropamide alcohol flushing : a predominantly inherited trait associated with diabetes. *Br Med J* 1978, **2** : 1519-1521

LEVITT MD. Review article : lack of clinical significance of the interaction between H2-receptor antagonists and ethanol. *Aliment Pharmacol Ther* 1993, **7** : 131-138

LIEBER CS. Alcohol and the liver : metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases. *Mount Sin J Med* 2000, **67** : 84-94

LIEBER CS, ABITTAN CS. Pharmacology and metabolism of alcohol, including its metabolic effects and interactions with other drugs. *Clin Dermatol* 1999, **17** : 365-379

LINNOILA M, MATTILA MJ. Drug interactions on driving skills as evaluation by laboratory tests and a driving simulator. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharma* 1973, **6** : 127-132

LINNOILA M, MATTILA MJ, KITCHEL BS. Drug interactions with alcohol. *Drugs* 1979, **18** : 299-311

MATTILA MJ. Alcohol and drug interactions. *Ann Med* 1990, **22** : 363-369

MEZEY E. Ethanol metabolism and drug interaction. *Biochem Pharmacol* 1976, **25** : 869-875

MORSELLI PL, VENERON E, ZACCACA M, BIZZI A. Further observations on interactions beween ethanol and psychotropic drugs. *Arzneimittel Forsch* 1971, **21** : 20-23

NEU HC, PRINCE AS. Interaction between moxalactam and alcohol. *Lancet* 1980, **1** : 1422

OLSEN H, MORLAND J. Ethanol induced increase in drug acetylation in man and isolated rat liver cells. *Br Med J* 1978, **2** : 1260-1262

PALMER RH, FRANK WO, NAMBI P, WETHERINGTON JD, FOX MJ. Effects of various concomitant medications on gastric alcohol desydrogenase and first pass metabolism of ethanol. *Amer J Gastroenterol* 1991, **86** : 1749-1755

PORTIER H, CHALOPIN JM, FREYSZ M, TANTER Y. Interaction between cephalosporins and alcohol *Lancet* 1980, **2** : 263

RIZZO N, PADOIN C, PALOMBO S, SCHERRMANN JM, GIRRE C. Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 1996, **49** : 491-495

ROINE RP, GENTRY RT, HERNANDEZ-MUNOZ R, BARAONA E, LIEBER CS. Aspirin increases blood alcohol concentrations in human after ingestion of ethanol. *JAMA* 1990, **264** : 2406-2408

SEPPALA MB, LINNOILA M, MATTILA MJ, MAIKI M. Effects of tricyclic antidepressants and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Clin Pharmacol Ther* 1975, **17** : 515-522

SEPPALA MB, LINNOILA M, MATTILA MJ. Drugs, alcohol and driving. *Drugs* 1979, **17** : 389-408

SLATTERY JT, NELSON SD, THUMMEL KE. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1996, **60** : 241-246

TAEUBER K. Dynamic interaction of nomifesine with alcohol. *Br J Clin Pharmacol* 1977, **4** : 1475-1515

ZIMMERMAN HJ, MADDREY WC. Acetaminiphen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol : analysis of instances of therapeutic misadventures. *Hepatology* 1995, **22** : 767-773

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.

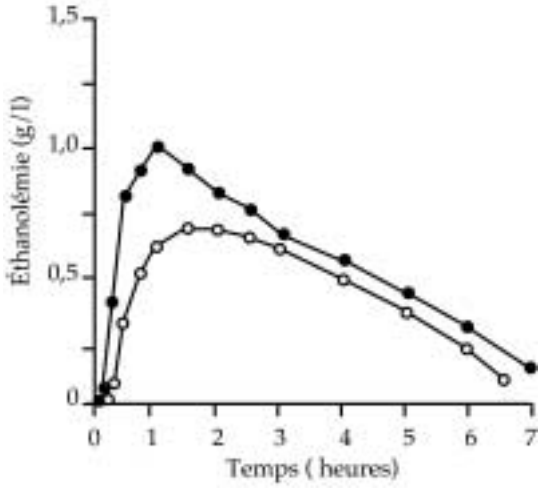
Dans la mesure où aucune étude d'intervention n'est envisageable pour examiner les effets de l'alcool à long terme, seules des études épidémiologiques prospectives menées dans des populations représentatives permettent d'obtenir des informations. La fiabilité des résultats des études dépend largement 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 (CH_3CH_2OH) 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 aborption 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'éthanolémie 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 concernerait 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 éthanolémie plus élevée pour une même quantité ingérée. Des travaux récents évoquent également chez la femme une activité moindre d'une isoenzyme (χ-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 (antinauséeux, 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 H2 de l'histamine (anti-H2), 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*.

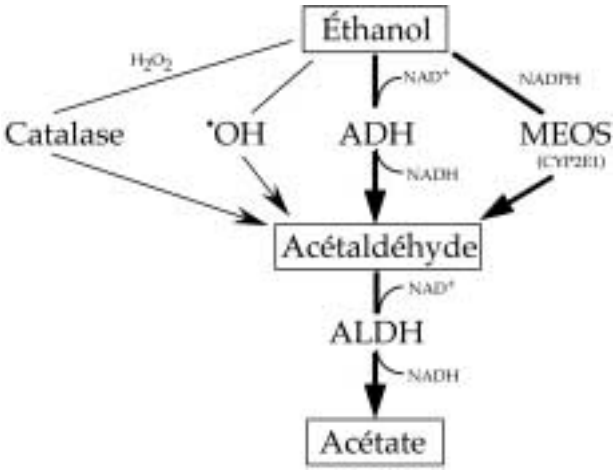
De la même façon que des médicaments peuvent modifier la pharmacocinétique de l'éthanol, l'éthanol peut interagir sur la pharmacocinétique des médicaments. Les interactions les plus significatives se produisent au niveau du métabolisme hépatique. Ainsi, le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), dont la synthèse 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 détoxification 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 suprathérapeutiques.

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 $^{\bullet}OH$) 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_2 et H_2O 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 α, β, γ) sont très abondantes dans le foie et ont une forte affinité pour l'éthanol (Km 0,002 à 0,200 g/l pour les allèles communs). Elles jouent, avec les ADH de la classe II, un rôle très



Métabolisme hépatique de l'éthanol

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^{-1})	Localisation tissulaire
I	*ADH1*	*ADH1*	α	4,4	0,2	23	Foie
	ADH2	*ADH2*1*	β1	0,05	0,002	9	Foie, poumons
	ADH3	*ADH2*2*	β2	0,94	0,04	340	Foie, estomac
		*ADH2*3*	β3	34	1,56	320	
		*ADH3*1*	γ1	1	0,05	88	
		*ADH3*2*	γ 2	0,63	0,029	35	
II	*ADH4*	*ADH4*	π	34	1,56	20	Foie
III	*ADH5*	*ADH5*	χ	1 000	46		Tous tissus (dont cerveau)
IV	*ADH7*	*ADH7*	σ,μ	37	1,7	1 510	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 métabolisée 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 inductible 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 métabolime 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 $NADH/NAD^+$ 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 $NADH/NAD^+$ 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 subtituer 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.

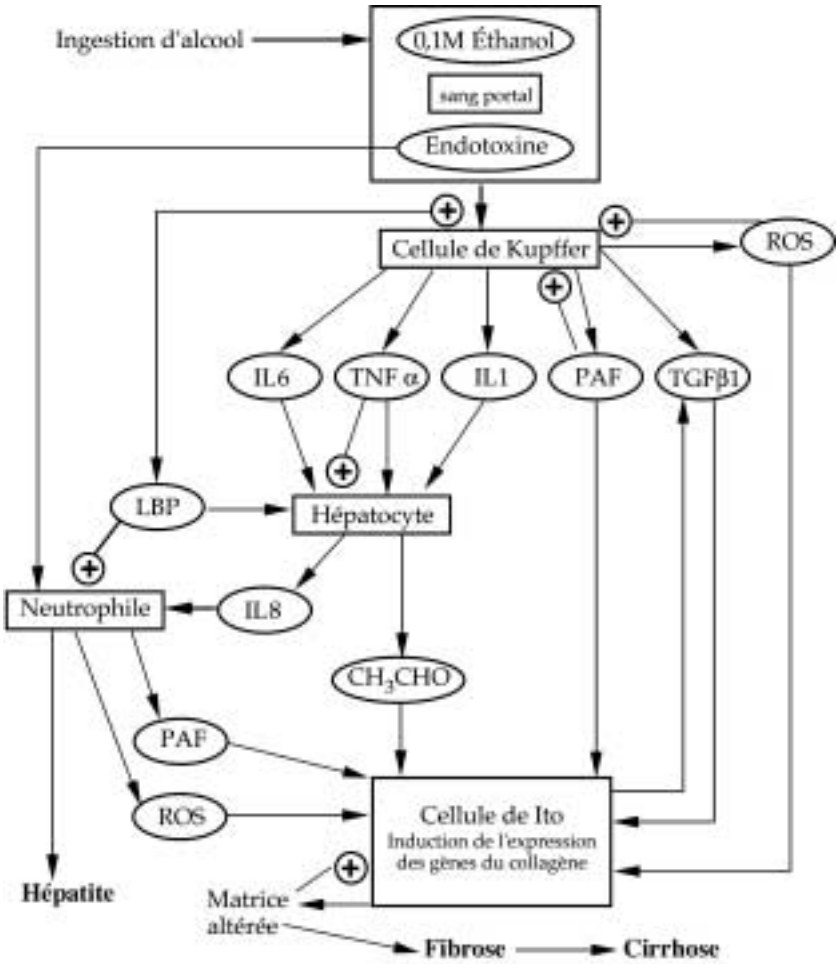
L'étude expérimentale du rôle du stress oxydant dans l'hépatotoxicité de l'éthanol a bénéficié de la mise au point d'un modèle murin d'alcoolisation permettant une administration d'éthanol associée à un régime hyperlipidique. C'est le seul modèle conduisant à des lésions histologiques voisines de celles 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 clinicobiologiques 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 α (*tumor necrosis factor* α), l'IL1 (interleukine 1), l'IL6 et le TGF β (*transforming growth factor* β) 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_3-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 cellulles de Kuppfer, dont le TGFβ, 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 TGFβ 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 NFκB (*nuclear factor* κB) et le fer. Il est essentiel de noter que ces facteurs d'activation se régulent mutuellement. Le facteur transcriptionnel NFκB, stimulateur puissant des régions promotrices des gènes des cytokines inflammatoires (TNFα, 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 TNFα, 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 TNFα. Néanmoins, les effets du TNFα 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 TNFα joue un rôle pivot dans les hépatopathies alcooliques, d'autres facteurs agissent soit en synergie avec le TNFα 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 TNFα sérique est observée, en particulier en cas de cirrhose et surtout d'hépatite alcoolique aiguë (HAA). La valeur pronostique du taux de TNFα 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 TNFα 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 TNFα a été établie dans deux séries comportant un nombre restreint de malades. Le TNFα accroît l'expression des récepteurs de type β2 intégrines CD11a/CD18 et CD11b/CD18 à la surface des leucocytes, et celle des molécules d'adhésion ICAM1 (ligand membranaire des β2 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 β2 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 TNFα dans les cultures de monocytes de sujets sains, mais ne modifie pas significativement la production de TNFα des monocytes de patients cirrhotiques. L'IL10 inhibe donc le TNFα chez le sujet sain, alors qu'une sécrétion déficiente d'IL10 chez les cirrhotiques pourrait être impliquée dans la production excessive de TNFα . 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 TNFα 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 TNFα . Dans ce modèle, l'administration d'anticorps anti-TNFα 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 confusionnel, une ophtalmoplégie et une ataxie, est importante car son évolution vers un syndrome de Korsakoff (amnésie antérograde, désorientation temporospatiale, 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 GABAergique. 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 susbtance 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 3e 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 repétés.

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 fœtale » (ou SAF, anciennement appelé syndrome d'alcoolisme fœtal) 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 mémorisation, 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 difficultées 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 γ-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 fœtus 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 excitatrices, 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 fœtal 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 fœtale (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 < 3e 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 prénatale 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 atténués. 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 méta-analyse 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 (abstinents 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'alphafœtoprotéine 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 hormonodépendant 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 microsomales (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 β1, β2 et β3 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 γ1 et γ2 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^+ (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

	Polymorphismes génétiques	
Pathologies	Risque augmenté	Risque diminué
Cirrhose	*ADH2*2*	
Autres hépatopathies alcooliques	TNFα, IL10, récepteur à l'IL1	
Cancer des VADS	*ALDH2*2, ADH2*1*[1], CYP2E1, GST[1], NAT[1]	
Cancer du sein	*GSTT* et *GSTM* nul[1], *ADH3*1-1*[2]	
Maladie coronaire		CETP *Taq1 B2B2, ADH3*2-2*

[1] : dans les populations asiatiques ; [2] : dans les populations caucasoïdes

Enfin, des travaux récents ont examiné la baisse du risque de maladie coronarienne 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 fœtales, 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 justifieraient 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 insulinorésistance.

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

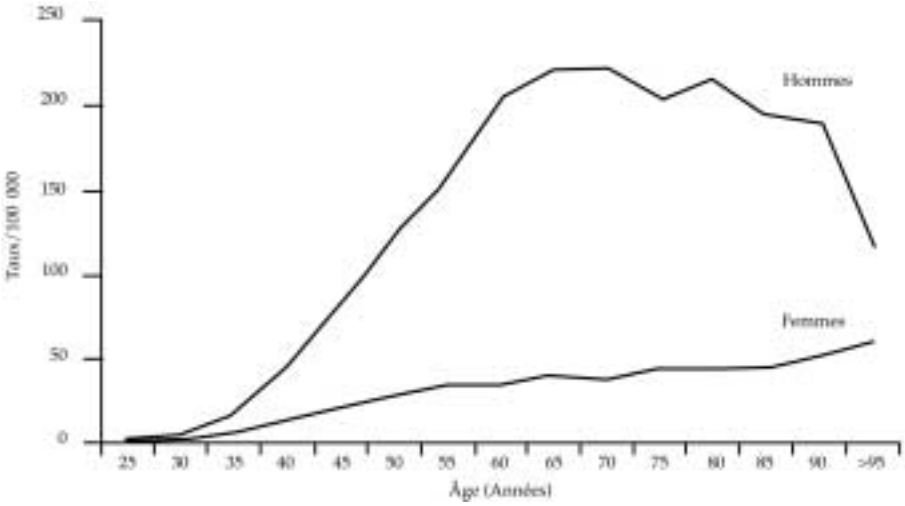
vieillissement. La variation dans le temps peut augmenter la force de l'association entre les consommateurs légers et la réduction des événements cardiovasculaires. On ne peut ignorer d'autre part que des facteurs confondants existent : les effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire pourraient 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.

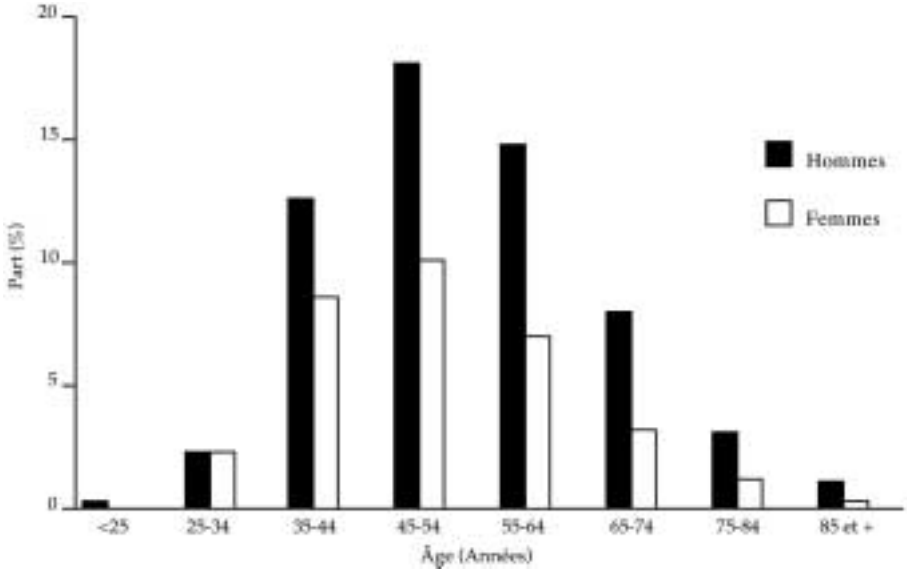
La mortalité globale liée à une consommation chronique d'alcool est élevée en France pour les populations de plus de 35 ans

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.

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 à 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 élévée 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 (abstinents 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 fœtale, apparaît pour des consommations très élevées. Toutefois, un certain nombre de dommages au fœtus 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 fœtus. 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'éthanolémie 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 (χ-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'éthanolémie 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'éthanolémie 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 (superoxyde dismutase) à Mn, les protéines de choc thermique (HSP…), les protéines apoptotiques (Bcl_2 et Bax), les facteurs de transcription (NFκB, AP_1…) 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 zone 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 fœtal 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 abstinentes. 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 abstinentes. 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.

Communications

Consommation excessive d'alcool et imagerie cérébrale

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu par l'alcoolisation ont été étudiés ces dernières années par les méthodes d'imagerie de la morphologie et du fonctionnement cérébral.

Imagerie morphologique

Un certain nombre de techniques sont disponibles pour explorer l'anatomie cérébrale et détecter d'éventuelles lésions.

Tomodensitométrie (scanner X)

Cette méthode a été largement utilisée pour l'étude des modifications anatomiques cérébrales chez le consommateur excessif chronique. Les résultats les plus constamment retrouvés sont une atrophie corticale et une augmentation du rapport ventricule/cerveau (Lishman et coll., 1980 ; Wilkinson, 1985), ce qui a suggéré une association entre l'absorption chronique d'alcool et la perte de tissu cérébral. Une atrophie cérébelleuse a également été notée (Haubeck et Lee, 1979), ainsi qu'un élargissement des sillons corticaux, de la scissure de Sylvius et de la scissure interhémisphérique.

Des relations ont été recherchées entre ces anomalies anatomiques et les données cliniques et neuropsychologiques. Un certain nombre de corrélations ont ainsi été trouvées, entre l'élargissement des ventricules et des sillons et la durée de l'intoxication alcoolique (Pfefferbaum et coll., 1988), ainsi qu'entre l'atrophie cérébrale, quantifiée par des mesures linéaires d'élargissement des sillons et des ventricules, et certains tests d'évaluation comportementale, en particulier les performances à la WAIS (Carlen et coll., 1986). D'autres études ont retrouvé des corrélations entre les lésions anatomiques et les troubles cognitifs que présentent les consommateurs excessifs chroniques : largeur de la scissure inter-hémisphérique et déclin intellectuel (Jacobson et Lishman, 1987), fluence verbale et densité de la substance blanche frontale (Lishman et coll., 1987), anomalies thalamiques et performances mnésiques (Gebhardt et coll., 1984). La relation entre les lésions diencéphaliques et les troubles mnésiques a été bien établie, à la fois chez les humains (Mair et coll., 1979) et chez les primates non humains (Zola-Morgan et coll., 1986). En revanche, le lien entre l'atrophie frontale et les performances mnésiques reste débattu, malgré une étude l'ayant mis en évidence (Shimamura et coll., 1988).

Chez des patients ayant un syndrome de Korsakoff, des lésions le long de la ligne médiane du diencéphale avaient été constatées (Mensing et coll., 1984). Des lésions diencéphaliques, mises en évidence par une diminution de la densité tissulaire dans les régions thalamiques et par une augmentation du volume du liquide céphalorachidien (LCR) au niveau du troisième ventricule, ont été visualisées chez des patients atteints de syndrome de Korsakoff, et non chez des patients alcooliques chroniques étudiés en même temps (Shimamura et coll., 1988). Chez les patients présentant un syndrome de Korsakoff, les déficits aux tests cognitifs sont corrélés à une diminution de la densité thalamique et à l'augmentation de volume du liquide céphalorachidien dans la région frontale. Les résultats des tests n'étaient pas corrélés aux mesures anatomiques d'autres régions. Ceci suggère que les troubles cognitifs et mnésiques des patients ayant un syndrome de Korsakoff sont plus spécifiquement associés aux lésions thalamiques et à l'atrophie du cortex frontal.

Enfin, la réversibilité des anomalies radiologiques a été étudiée. Après sevrage, l'atrophie cérébrale est partiellement réversible (Ishikawa et coll., 1986), et les performances aux tests cognitifs s'améliorent, mais sans récupération totale (Muuronen et coll., 1989). Une corrélation a été observée entre l'amélioration des troubles cognitifs et la diminution de l'élargissement du troisième ventricule qui intervient lors du sevrage (Bergman, 1987). L'arrêt de l'intoxication éthylique peut donc entraîner une amélioration des troubles morphologiques et fonctionnels.

Le scanner a donc permis de faire plusieurs observations importantes en relation avec l'alcoolisation :
- présence d'une atrophie corticale globale et d'une dilatation ventriculaire chez les alcooliques chroniques, partiellement réversible, et dont le mécanisme (perte cellulaire ou variation de l'hydratation ou de la myélinisation) reste discuté ;
- possibilité d'une atteinte plus spécifique du lobe frontal et des régions diencéphaliques, ces anomalies étant, elles, mieux corrélées aux déficits cognitifs.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les études IRM ont recherché des lésions cérébrales et des troubles de l'hydratation cérébrale chez des consommateurs excessifs chroniques.

La première étude IRM conduite chez ce type de patients a montré que l'eau cérébrale diminue lors de l'intoxication alcoolique et augmente au moment du sevrage (Besson et coll., 1981). Une étude du temps de relaxation T1, reflet de l'état d'hydratation des tissus, et qui augmente avec le degré d'hydratation tissulaire, a montré une chute très précoce de l'eau cérébrale immédiatement après la cessation de la boisson, ce qui serait peut-être en rapport avec un rebond d'activité de la vasopressine, puis un retour à la normale après deux semaines d'abstinence (Smith et coll., 1988). Cependant, une élévation du

temps de relaxation T1 a été retrouvée chez des patients désintoxiqués, dans le cortex frontal, dans la substance grise et dans la substance blanche pariétale (Chick et coll., 1989). Par ailleurs, la consommation cumulée d'alcool, ainsi que la diminution des performances aux tests cognitifs sont corrélées positivement avec le T1 cérébral global et avec le T1 de régions spécifiques.

Chez des patients amnésiques atteints d'un syndrome de Korsakoff, une étude en IRM portant sur les processus mnésiques a montré des tubercules mamillaires anormalement petits, sans diminution significative de la taille de l'hippocampe, alors que des patients amnésiques non korsakoviens présentaient une réduction considérable de la taille de l'hippocampe sans diminution significative de la taille des tubercules mamillaires (Squire et coll., 1990). Jernigan et coll. (1991) ont confirmé l'importance des structures diencéphaliques dans le syndrome de Korsakoff ; toutefois, ils suggèrent que ces structures peuvent déjà être atteintes chez des patients non korsakoviens puisque la taille des structures diencéphaliques postérieures, comprenant les tubercules mamillaires, est réduite de façon similaire chez les patients consommateurs excessifs korsakoviens ou non. À l'inverse, les structures diencéphaliques antérieures sont effectivement plus petites chez des patients présentant un syndrome de Korsakoff que chez les autres consommateurs excessifs chroniques.

Imagerie fonctionnelle

Les effets de l'alcoolisation chronique sur les fonctions cérébrales peuvent être approchés par l'évaluation du flux sanguin cérébral, de l'utilisation de glucose et du métabolisme de certains neurotransmetteurs tels que la dopamine.

Débit sanguin cérébral en tomographie par émission de simples photons (TESP)

Les valeurs du débit sanguin cérébral cortical (DSC), mesurées à l'aide de la tomographie par émission de simples photons, sont apparues diminuées chez les patients consommateurs excessifs chroniques, d'une manière corrélée à l'ampleur des troubles neurologiques et cognitifs et au degré d'atrophie cérébrale évaluée au scanner (Berglund, 1981). La diminution du flux sanguin cérébral a le plus souvent été retrouvée au niveau de la substance grise (Berglund et coll., 1980 ; Ishikawa et coll., 1986), plus rarement dans la substance blanche (Johannesson et coll., 1982). L'action sur la substance grise pourrait être liée à l'effet neurotoxique direct de l'alcool. Par ailleurs, une relation inverse entre le débit sanguin de la substance grise et la quantité d'alcool ingérée chroniquement a été montrée (Rogers et coll., 1983). Les patients atteints de syndrome de Wernicke-Korsakoff ont des valeurs de débit plus réduites que les consommateurs excessifs sans Wernicke-Korsakoff.

La valeur du débit sanguin cérébral semble augmenter après une période d'abstinence de quelques semaines chez les consommateurs excessifs (Ishikawa et coll., 1986 ; Berglund et coll., 1987).

Les recherches par tomographie par émission de simples photons ont également suggéré que certaines régions pourraient être plus spécifiquement altérées. En effet, une réduction du débit sanguin dans la partie antéromédiane des lobes frontaux a été trouvée, sans différence du débit sanguin global cérébral ni cérébelleux entre des consommateurs excessifs chroniques et des témoins (Melgaard et coll., 1990). Ces anomalies existaient chez les patients présentant une atrophie au scanner, mais également chez les sujets dont le scanner était sans anomalie visible, ce qui a permis de penser que l'alcool pourrait agir en provoquant des dysfonctionnements plus localisés.

Métabolisme du glucose en tomographie par émission de positons (TEP)

Ces dernières années, plusieurs équipes de chercheurs ont étudié les effets de l'alcool sur le cerveau humain avec la tomographie par émission de positons, en mesurant le métabolisme du glucose à l'aide du désoxyglucose, le plus souvent marqué au fluor 18, parfois au carbone 11. La plupart des travaux ont porté sur des consommateurs excessifs chroniques présentant ou non des complications neurologiques. Quelques-uns ont étudié l'effet de l'administration aiguë d'éthanol chez des volontaires sains.

La première étude portait sur 6 alcooliques chroniques sans trouble neurologique, comparés à 6 témoins volontaires sains (Samson et coll., 1986). Dans la région médiofrontale, l'index de distribution métabolique régionale était significativement diminué, laissant supposer qu'un dysfonctionnement cingulaire antérieur était associé à la consommation excessive chronique. Sachs et coll. (1987) ont étudié 10 consommateurs excessifs chroniques sans complication neurologique, avec du ^{11}C-2-désoxy-D-glucose. Une diminution de la consommation cérébrale globale de glucose a été retrouvée chez ces patients, sans différence interhémisphérique. Un deuxième examen TEP était réalisé deux heures après le premier, ceci étant possible grâce à la courte demi-vie du ^{11}C (environ 20 minutes), et cette fois sous stimulation auditive non verbale. Cette stimulation a entraîné, chez les volontaires sains droitiers, une augmentation du métabolisme de l'hémisphère droit, ce qui ne se produisait pas chez les consommateurs excessifs. Avec le même radiotraceur, Wik et coll. (1988) confirmèrent peu après une diminution de 20 % à 30 % du métabolisme global chez des patients consommateurs excessifs chroniques.

Plus récemment, Gilman et coll. (1990) ont étudié 14 consommateurs excessifs chroniques, dont 9 présentaient des signes cliniques de dégénérescence cérébelleuse alcoolique. Tous présentaient un hypométabolisme médiofrontal, tandis que seuls les patients ayant une atteinte clinique cérébelleuse montraient une diminution du métabolisme au niveau du vermis cérébelleux

supérieur. L'intensité de l'hypométabolisme de la région médiofrontale et du vermis cérébelleux supérieur était corrélée à la gravité de l'atteinte neurologique. La même équipe montra, un peu plus tard, un hypométabolisme médiofrontal chez 31 patients consommateurs excessifs chroniques, et une corrélation entre cet hypométabolisme cingulaire et les performances au *Wisconsin card sorting test* (WCST) (Adams et coll., 1993). Les auteurs ont alors suggéré que l'ingestion d'alcool entraîne une altération des fonctions du tissu cérébral dans le cortex médiofrontal, responsable des anomalies métaboliques et des troubles neuropsychologiques et comportementaux qui leur sont corrélés.

Une autre équipe trouva des résultats concordants et mit en évidence, en plus de l'hypométabolisme cortical global, un hypométabolisme focal prédominant dans les régions frontale droite et pariétale gauche (Volkow et coll., 1992) ou dans les régions frontales (Wang et coll., 1992). Des corrélations très significatives ont été trouvées entre le métabolisme frontal et les performances à l'échelle de mémoire de Weschler et au *Symbol digit modalities test*, confirmant le rôle de ce cortex dans la planification et l'organisation, ainsi que dans la mémoire à court terme (Wang et coll., 1993).

Une étude récente du métabolisme cérébral régional du glucose chez 17 sujets consommateurs excessifs chroniques sans complication neurologique ni psychiatrique patente a montré des anomalies fonctionnelles focales, localisées dans les cortex médiofrontal et préfrontal dorsolatéral gauche (Dao-Castellana et coll., 1998). L'hypométabolisme médiofrontal était corrélé avec la réduction de la fluence verbale et avec le temps nécessaire pour réaliser l'épreuve d'interférence du test de Stroop, tandis que l'hypométabolisme préfrontal dorsolatéral gauche était corrélé avec le nombre d'erreurs au test de Stroop. Ces résultats indiquent que des dysfonctionnements frontaux circonscrits peuvent apparaître chez les sujets consommateurs excessifs chroniques sans complication neurologique, et peuvent rendre compte des altérations neuropsychologiques liées à l'intoxication alcoolique chronique.

Chez le sujet alcoolique sans signe neurologique, un hypométabolisme médiofrontal est visible, bien que l'atrophie corticale anatomique soit très modérée. Les anomalies fonctionnelles précèdent donc les modifications de l'anatomie et sont présentes avant l'apparition de symptômes neurologiques (figure 1).

L'administration aiguë d'éthanol a également été étudiée. Volkow et coll. (1990) ont examiné 6 sujets normaux et 6 consommateurs excessifs chroniques avant et après administration de 1 g/kg d'éthanol *per os*. L'administration aiguë d'éthanol provoquait une diminution du métabolisme du glucose dans les aires corticales et cérébelleuses, plus importante chez les consommateurs excessifs que chez les contrôles. Une étude portant uniquement sur les effets de l'administration aiguë d'éthanol à des volontaires sains a retrouvé un hypométabolisme prédominant au niveau du cortex frontal (De Wit et coll., 1990).

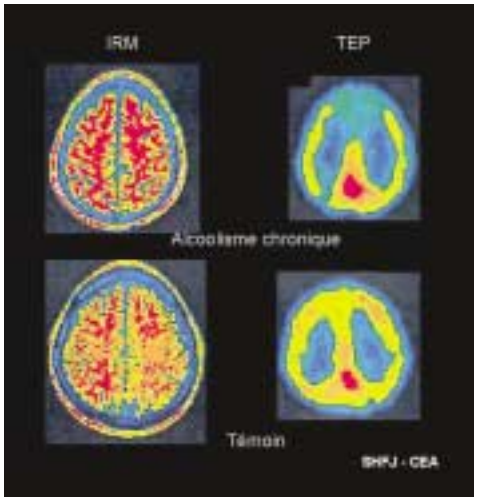


Figure 1 : Coupes IRM anatomiques (à gauche) et images de la consommation de glucose en TEP (à droite) au même niveau obtenues chez un sujet consommateur excessif chronique et un patient sain
Chez le sujet alcoolique sans signe neurologique, un hypométabolisme médiofrontal est visible, bien que l'atrophie corticale anatomique soit très modérée. Les anomalies fonctionnelles précèdent donc les modifications de l'anatomie et sont présentes avant l'apparition de symptômes neurologiques (cliché Inserm, SHFJ, CEA, 1998)

L'arrêt de l'intoxication a clairement des effets bénéfiques. Une étude portant sur la possibilité de restitution du métabolisme cérébral à l'arrêt de l'intoxication alcoolique a mis en évidence une augmentation du métabolisme global, non homogène selon la région considérée (Volkow et coll., 1994). L'augmentation la plus importante était observée dans les régions frontales. Après 1 à 2 mois de sevrage, le métabolisme du cortex global, de toutes les régions corticales, du cervelet, du thalamus et de l'hippocampe avait retrouvé des valeurs similaires à celles des sujets contrôles. Seuls les noyaux gris présentaient un métabolisme encore abaissé.

Étude du système dopaminergique

Des études en TEP ont mis en évidence une modification globale de l'activité neuronale chez les consommateurs excessifs, ainsi que des altérations relativement plus marquées dans certaines régions cérébrales. Il est alors apparu intéressant d'explorer les mécanismes biochimiques impliqués. Il existe des arguments pour penser que la voie dopaminergique pourrait être altérée dans l'alcoolisme chronique. En effet, une réduction de la liaison des récepteurs dopaminergiques D2 à un radioligand spécifique a été montrée en TEP chez 9 patients consommateurs excessifs chroniques (Hietala et coll., 1994).

Une étude en TESP a montré que la densité des transporteurs dopaminergiques striataux était augmentée chez des consommateurs excessifs chroniques

violents, et diminuée chez des consommateurs excessifs chroniques n'ayant pas d'antécédent de comportement violent (Tiihonen et coll., 1995). Des études ultérieures sont bien sûr nécessaires pour conclure avec certitude. Cependant, l'imagerie cérébrale fonctionnelle indique clairement une participation du système dopaminergique dans la consommation excessive chronique. Ce dernier type d'approche pourrait permettre de distinguer des sous-types cliniques de consommation excessive chronique en approchant les variations du fonctionnement biologique au cours de l'alcoolisme.

Jean-Luc Martinot
Inserm U 334, Service hospitalier Frédéric-Joliot, CEA
Orsay

Bibliographie

ADAMS KM, GILMAN S, KOEPPE RA, KLUIN KJ, BRUNBERG JA et coll. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 205-210

BERGLUND M, BLIDING G, BLIDING A, RISBERG J. Reversibility of cerebral dysfunction in alcoholism during the first seven weeks of abstinence - a regional cerebral blood flow study. *Acta Psychiatr Scand* 1980, **62** : 19-127

BERGLUND M, HAGSTADIUS S, RISBERG J, JOHANSON TM, BLIDING A, MUBRIN Z. Normalization of regional cerebral blood flow in alcoholism during the first seven weeks of abstinence. *Acta Psychiatr Scand* 1987, **75** : 202-208

BERGLUND M. Cerebral blood flow in chronic alcoholics. *Alcoholism* 1981, **5** : 295-303

BERGMAN H. Brain dysfunctions related to alcoholics : some results from the Kartad project. *In :* Neuropsychology of alcoholism : implications for diagnostics and treatment. PARSONS OH, BUTTERS N, NATHAN PL, eds. New York ; Guildford, 1987 : 21-44

BESSON JA, GLEN AI, FOREMAN EI, MACDONALD A, SMITH FW et coll. NMR observations in alcoholic cerebral disorders and the role of vasopressin. *Lancet* 1981, **2** : 923-924

CARLEN PL, PENN RD, FORNAZZARI L, BENNETT J, WILKINSON DA et coll. Computerized tomographic scan assessment of alcoholic brain damage and its potential reversibility. *Alcohol Clin Exp Res* 1986, **10** : 226-232

CHICK JD, SMITH MA, ENGLEMAN HM, KEAN DM, MANDER AJ et coll. Magnetic resonance imaging of the brain in alcoholics : cerebral atrophy, lifetime alcohol consumption, and cognitive deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1989, **13** : 512-518

DAO-CASTELLANA MH, SAMSON Y, LEGAULT F, MARTINOT JL, HOLLER A et coll. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoolic subjects : metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med* 1998, **28** : 1039-1048

DE WIT H, METZ J, WAGNER N, COOPER M. Behavioral and subjective effects of ethanol : relationship to cerebral metabolism using PET. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 482-489

GEBHARDT CA, NAESER MA, BUTTERS N. Computerized measures of CT scans of alcoholics : thalamic region related to memory. *Alcohol* 1984, **1** : 133-140

GILMAN S, ADAMS K, KOEPPE RA, BERENT S, KLUIN KJ et coll. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1990, **28** : 775-785

HAUBECK A, LEE K. Computed tomography in alcoholic cerebellar atrophy. *Neuroradiology* 1979, **18** : 77-79

HIETALA J, WEST C, SYVALAHTI E, NAGREN K, LEHIKOINEN P et coll. Striatal D2 dopamine receptor binding characteristics in vivo in patients with alcoholdependence. *Psychopharmacol* 1994, **116** : 285-290

INSERM, SHFJ, CEA. *Psychol Med* 1998, **28** : 1939-1948

ISHIKAWA Y, MEYER JS, TANAHASHI N, HATA T, VELEZ M et coll. Abstinence improves cerebral perfusion and brain volume in alcoholic neurotoxicity without Wernicke-Korsakoff syndrome. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986, **6** : 86-94

JACOBSON RR, LISHMAN WA. Selective memory loss and global intellectual deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Psychol Med* 1987, **17** : 649-655

JERNIGAN TL, SCHAFER K, BUTTERS N, CERMAK, LS. Magnetic Resonance Imaging of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychopharmacol* 1991, **4** : 175-186

JOHANNESSON G, BERGLUND M, INGVAR DH. Reduction of blood flow in cerebral white matter in alcoholics related to hepatic function. *Acta Neurol Scand* 1982, **65** : 190-202

KESSLER RM, PARKER, CLARK, MARTIN, GEORGE, WEINGARTNER. Regional cerebral glucose metabolism in patients with alcoholic Korsakoff syndrome. *Soc Neurosc Abstr* 1984, **10** : 541

LISHMAN WA, JACOBSON RR, ACKER C. Brain damage in alcoholism : current concepts. *Acta Med Scand* 1987, **717** : 5-17

LISHMAN WA, RON M, ACKER W. Computed tomography of the brain and psychometric assessment of alcoholic Patients - A British study. *In :* Pharmacology of alcohol. SANDLER M, ed. Raven Press, New-York ; 1980 : 33-41

MAIR WG, WARRINGTON EK, WEISKRANTZ L. Memory disorder in Korsakoff's psychosis : a neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. *Brain* 1979, **102** : 749-783

MELGAARD B, HENRIKSEN L, AHLGREN P, DANIELSEN UT, SORENSEN H, PAULSON OB. Regional cerebral blood flow in chronic alcoholics measured by single photon emission computerized tomography. *Acta Neurol Scand* 1990, **82** : 87-93

MENSING JW, HOOGLAND PH, SLOOFF JL. Computed tomography in the diagnosis of Wernicke's encephalopathy : a radiological-neuropathological correlation. *Ann Neurol* 1984, **16** : 363-365

MUURONEN A, BERGMAN H, HINDMARSH T, TELAVKIVI T. Influence of improved drinking habits on brain atrophy and cognitive performance in alcoholic patients : a 5-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 1989, **1** : 137-141

PFEFFERBAUM A, ROSENBLOOM M, CRUSAN K, JERNIGAN TL. Brain CT changes in alcoholics : effects of age and alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1988, **12** : 81-87

ROGERS RL, MEYER JS, SHAW TG, MORTEL KF. Reductions in regional cerebral blood flow associated with chronic consumption of alcohol. *J Am Geriatr Soc* 1983, **31** : 540-543

SACHS H, RUSSEL JAG, CHRISTMAN DR, COOK B. Alteration in regional cerebral glucose metabolic rate in non-korsakoff chronic alcoholism. *Arch Neurol* 1987, **44** : 1242-1251

SAMSON Y, BARON JC, FELINE A, BORIES J, CROUZEL C. Local cerebral glucose utilisation in chronic alcoholics : a positron tomographic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, **49** : 1165-1170

SHIMAMURA AP, JERNIGAN TL, SQUIRE LR. Korsakoff's syndrome : radiological (CT) findings and neuropsychological correlates. *J Neurosci* 1988, **8** : 4400-4410

SMITH MA, CHICK JD, ENGLEMAN HM, KEAN DM, MANDER AJ et coll. Brain hydratation during alcohol withdrawal in alcoholics measured by magnetic resonance imaging. *Drug Alcohol Depend* 1988, **21** : 25-28

SQUIRE LR, AMARAL DG, PRESS GA. Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci* 1990, **10** : 3106-3117

TIIHONEN J, KUIKKA J, BERGSTRÖM K, HAKOLA P, KARHU J et coll. Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics. *Nature Med* 1995, **1** : 654-657

VOLKOW ND, HITZEMANN R, WOLF AP, LOGAN J, FOWLER JS et coll. Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiat Res Neuroimaging* 1990, **35** : 39-48

VOLKOW ND, HITZEMANN RJ, WANG GJ, FOWLER JS, BURR G et coll. Decreased brain metabolism in neurogically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1016-1022

VOLKOW ND, WANG GJ, HITZEMANN RJ, FOWLER JS, OVERALL JE et coll. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry* 1994, **15** : 178-183

WANG GJ, VOLKOW ND, HITZEMANN RJ, OSTER ZH, ROQUE CT, CESTARO VL. Brain imaging of an alcoholic with MRI, SPECT and PET. *Am J Physiol Imaging* 1992, **7** : 194-198

WANG GJ, VOLKOW ND, ROQUE CT, CESTARO VL, HITZEMANN RJ et coll. Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MRImaging and neuropsychological testing. *Radiology* 1993, **186** : 59-65

WIK G, BORG S, SJÖGREN I, WIESEL FA, BLOMQVIST G et coll. PET determination of regional cerebral metabolism in alcohol-dependent men and healthy controls using ^{11}C-glucose. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **78** : 234-241

WILKINSON DA. Neuroradiologic investigations of alcoholism. *In :* Alcohol and the brain. TARTER RE, VAN THIEL DH, eds. Plenum, New York. 1985, 183-215

ZOLA-MORGAN S, SQUIRE LR, AMARAL DG. Human amnesia and the medial temporal region : enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986, **6** : 2950-2967

Mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique en France

Bien que la consommation d'alcool ait fortement diminué au cours des dernières décennies, le niveau de mortalité qui lui est liée reste en France l'un des plus élevés de la Communauté européenne. L'impact réel de cette consommation excessive sur la mortalité est difficile à mesurer du fait que l'alcool, outre son impact direct, intervient comme facteur déterminant de décès accidentels ou intentionnels, et comme facteur aggravant d'un grand nombre de pathologies.

Dans la première partie de cette étude, nous analyserons la mortalité française liée à l'imprégnation éthylique chronique. Nous nous limiterons aux pathologies directement dues ou principalement liées à une consommation excessive et régulière d'alcool : alcoolodépendance et cirrhose, mais également cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Nous évaluerons à partir de la cause initiale de décès le niveau actuel de cette mortalité et analyserons les caractéristiques sociodémographiques des sujets les plus exposés, les tendances évolutives sur les vingt dernières années ainsi que les disparités géographiques. Nous situerons la France par rapport aux autres pays européens. Enfin, nous fournirons des estimations plus larges du nombre de décès attribuables à l'alcool selon des méthodologies différentes.

La deuxième partie de cette analyse sera consacrée à la comparaison de la situation de la France et de l'Angleterre-Pays de Galles. Deux éléments justifient cette analyse comparative : la consommation d'alcool en France est constamment supérieure à la consommation anglaise et le niveau de mortalité par cardiopathies ischémiques en France est 3 fois plus faible qu'en Angleterre. Certains auteurs (Richard, 1987 ; Renaud et Lorgeril, 1992) ont mis en relation cette sous-mortalité française avec une consommation modérée d'alcool. Toutefois, l'espérance de vie à la naissance des hommes est identique dans les deux pays (73,8 ans en 1993) (Anonyme, 1995), et l'on peut donc s'interroger sur l'effet réel d'une consommation modérée d'alcool. Cette observation nous a conduits à effectuer une étude comparative du niveau de mortalité et de la distribution des causes de décès observées chez les hommes dans les deux pays. L'idéal aurait été de mettre en relation les niveaux de mortalité par différentes causes avec la consommation d'alcool, mais cette information n'est pas disponible dans les statistiques nationales des causes de décès. Compte tenu de l'importance relative des causes mal définies en France, on peut se demander si le niveau de la mortalité française par cardiopathies ischémiques reflète la réalité, ou est sous-estimé au point de constituer

un artéfact. S'il est réel, on peut s'interroger sur une éventuelle « compétition » entre les causes de décès : en d'autres termes, notre niveau élevé de mortalité prématurée essentiellement due à une consommation excessive d'alcool pourrait-il retentir sur celui des cardiopathies ischémiques, par « élimination précoce » des grands consommateurs ?

Mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique en France

L'analyse est basée sur les données de la statistique nationale des causes de décès élaborée annuellement par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) en collaboration avec l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

Matériel et méthodes

Cette statistique est établie à partir de deux documents : le certificat médical de décès rempli par le médecin qui constate le décès, et le bulletin sociodémographique Insee rempli par l'officier d'état civil lors de la déclaration du décès. Sur le certificat de décès, le médecin inscrit la cause initiale du décès, celle qui est à l'origine du processus morbide ayant entraîné la mort mais aussi la cause terminale et d'éventuels états morbides associés. Dans cette analyse, seule la cause initiale du décès a été retenue. Les causes associées n'ont été prises en compte que pour tenter d'estimer d'une manière globale le nombre de décès attribuables à l'alcool.

Les pathologies sélectionnées en tant que causes « directes » sont l'alcoolodépendance, la cirrhose et les cancers des voies aérodigestives supérieures. Sous l'intitulé « alcoolodépendance » sont regroupés les cas de dépendance alcoolique (CIM9 : 303) ainsi que ceux de psychose alcoolique (291). Pour les cirrhoses, sont retenues non seulement celles d'origine alcoolique (571.0-571.3) mais également les cirrhoses sans précision (571.5). Une étude (Péquignot et coll., 1978) a en effet montré que dans 93 % de ces cas, l'étiquetage « sans précision » correspondait à des cirrhoses alcooliques : ne pas tenir compte de cette rubrique serait donc une erreur plus grande encore que de la retenir dans son intégralité. Les cancers des VADS regroupent les tumeurs de la bouche et du pharynx (140-149), du larynx (161) et les localisations œsophagiennes (150). La sélection n'inclut pas les décès liés à une absorption occasionnelle exagérée d'alcool (ivresse par exemple) ; enfin, la relation entre imprégnation éthylique aiguë et morts violentes accidentelles ou intentionnelles, et les effets nocifs d'une consommation excessive et régulière d'alcool sur le pronostic de nombreuses autres pathologies ne sont pas pris en compte.

L'étude est réalisée sur la base d'indicateurs fréquemment utilisés en mortalité : effectifs, taux bruts, taux spécifiques, taux standardisés (sur la population

de la France au recensement de 1990 pour les disparités départementales et régionales, les tendances évolutives et sur la population de la Communauté européenne pour l'étude des disparités européennes), indice de surmortalité, part des décès dans la mortalité générale, variation des taux de décès dans l'espace et dans le temps. Les résultats sont présentés selon les caractéristiques sociodémographiques des sujets décédés : sexe, âge, état matrimonial (pour les hommes de 25 ans ou plus), catégorie sociale : pour ce dernier paramètre, deux grands regroupements de catégories socioprofessionnelles ont été considérés, ouvriers/employés et cadres supérieurs/professions libérales. L'analyse a porté sur les années 1987 à 1993 (encadrant le recensement de 1990) et a concerné uniquement les hommes actifs de 25 à 54 ans pour limiter les biais liés au manque d'informations sur les anciennes professions des retraités et sur les causes de l'inactivité chez les 25-54 ans (maladie, chômage...). Les disparités géographiques ont été analysées sur la période 1992-1996 pour les deux sexes au niveau régional et pour les hommes à l'échelon départemental.

Analyse des résultats

En 1998, on a recensé en France plus de 23 000 décès dus à une consommation excessive et régulière d'alcool. Les cancers des voies aérodigestives supérieures (lèvres, cavité buccale, pharynx, œsophage et larynx) représentent plus de la moitié de ces décès, les cirrhoses près de 40 % et l'alcoolodépendance un décès sur 10. Il est rare, en effet, que la mention « alcoolisme » ou « alcoolodépendance » seule soit rapportée par le médecin comme cause principale de décès. Ces pathologies regroupent 4 % de l'ensemble des décès et le taux de mortalité correspondant s'élève à 39 pour 100 000 habitants tous sexes et âges confondus.

Caractéristiques sociodémographiques

Quatre-vingt pour cent des décès dus à l'imprégnation éthylique chronique concernent les hommes. Les cancers des VADS regroupent plus de la moitié des décès masculins, alors que les cirrhoses sont majoritaires chez les femmes (tableau I).

Il s'agit de causes ayant un grand poids en terme de mortalité prématurée puisque plus d'un décès sur deux survient avant 65 ans (tableau II).

Si la part globale que représentent ces décès dans la mortalité est relativement peu importante chez les femmes (2 % des décès), elle atteint 7 % chez les hommes. Ce phénomène prend une toute autre ampleur chez les adultes de 35 à 64 ans, et plus précisément entre 45 et 55 ans, où cette mortalité représente près de 20 % des décès masculins et un décès sur 10 chez les femmes (tableau III).

À âge égal, les hommes meurent 5 fois plus que les femmes d'une consommation éthylique chronique. La progression du risque en fonction de l'âge diffère sensiblement selon le sexe (figure 1).

Tableau I : Composantes de la mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique selon le sexe (France, 1998)

	Hommes		Femmes		Deux sexes	
Cause de décès	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Alcoolodépendance	1 992	10,8	549	11,6	2 541	11,0
Cirrhose alcoolique ou sans précision	6 282	34,2	2 581	54,7	8 863	38,4
Cancers lèvres, cavité buccale, pharynx	4 289	23,3	714	15,1	5 003	21,6
Cancer de l'œsophage	3 709	20,2	723	15,3	4 432	19,2
Cancer du larynx	2 116	11,5	55	3,3	2 271	9,8
Total imprégnation éthylique chronique	18 388	100,0	4 722	100,0	23 110	100,0

Tableau II : Répartition par sexe et âge des décès liés à l'imprégnation éthylique chronique (France, 1998)

	Hommes		Femmes		Deux sexes	
Âge	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
< 25	17	0,1	1	0,0	18	0,1
25-34	124	0,7	49	1,0	173	0,7
35-44	1 361	7,4	421	8,9	1 782	7,7
45-54	4 047	22,0	957	20,3	5 004	21,7
55-64	4 821	26,2	966	20,5	5 787	25,0
65-74	5 121	27,8	1 120	23,7	6 241	27,0
75-84	2 258	12,3	780	16,5	3 038	13,1
85 et +	639	3.5	428	9,1	1 067	4,6
Tous âges	18 388	100,0	4 722	100,0	23 110	100,0

Chez les hommes, le taux de décès augmente régulièrement et fortement jusqu'à 65 ans ; passé cet âge, le taux stagne puis diminue sensiblement aux âges élevés. Le taux maximal se situe entre 65 et 75 ans (222/100 000). Chez les femmes, le risque croît faiblement jusqu'aux âges les plus avancés. Les taux masculins sont toujours nettement supérieurs aux taux féminins, mais l'écart se creuse avec l'âge pour atteindre un maximum entre 65 et 75 ans, le taux masculin étant alors presque 6 fois supérieur au taux féminin.

L'étude de l'état matrimonial (hommes de plus de 25 ans) met en évidence une mortalité relativement faible chez les sujets mariés (73/100 000), trois fois

Tableau III : Mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique (France, 1998) : part (en %) dans la mortalité générale et taux de décès (pour 100 000 habitants) selon le sexe et l'âge

	Part des décès			Taux *		
Âge	Hommes	Femmes	Deux sexes	Hommes	Femmes	Deux sexes
< 25	0,3	0,0	0,2	0,2	0,0	0,1
25-34	2,3	2,3	2,3	2,8	1,1	2,0
35-44	12,6	8,6	11,4	31,9	9,7	20,7
45-54	18,1	10,1	15,7	102,7	24,3	63,5
55-64	14,8	7,0	12,4	180,6	34,5	105,7
65-74	8,0	3,2	6,3	221,5	39,0	120,3
75-84	3,1	1,2	2,2	207,2	44,7	107,1
85 et +	1,1	0,3	0,6	189,4	48,9	88,0
Tous âges	6,7	1,8	4,3	64,2	15,6	39,3
15 ans et +	-	-	-	80,1	19,1	48,4

* : par rapport à la population moyenne de la France en 1998

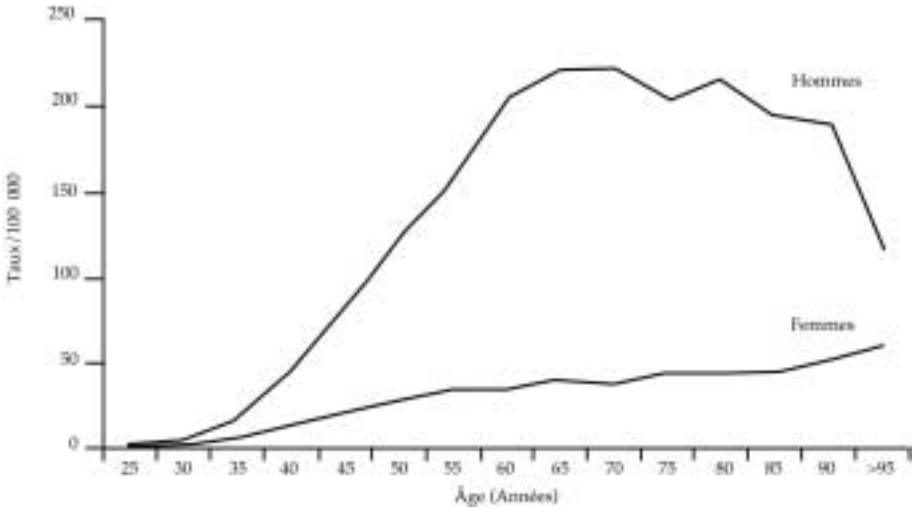


Figure 1 : Mortalité* liée à l'imprégnation éthylique chronique selon le sexe et l'âge (France, 1998)
* : taux de décès pour 100 000 ; population de référence : recensement de 1990, deux sexes

plus élevée chez les sujets veufs ou divorcés (> 200/100 000) et un risque moyen, toutefois plus proche des sujets veufs ou divorcés, pour les célibataires.

La mortalité alcoolique est extrêmement liée à la catégorie sociale. En termes de mortalité générale, les ouvriers/employés meurent 3 fois plus que les cadres

supérieurs/professions libérales, mais c'est pour les pathologies liées à l'abus d'alcool que l'indice de surmortalité des ouvriers/employés est maximal : 10 pour l'alcoolisme et la cirrhose et 11 pour les cancers des VADS.

Tendances évolutives

En 20 ans, le taux comparatif de mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique a chuté d'environ 40 % pour les deux sexes (figure 2) ; il a un peu plus diminué chez les hommes.

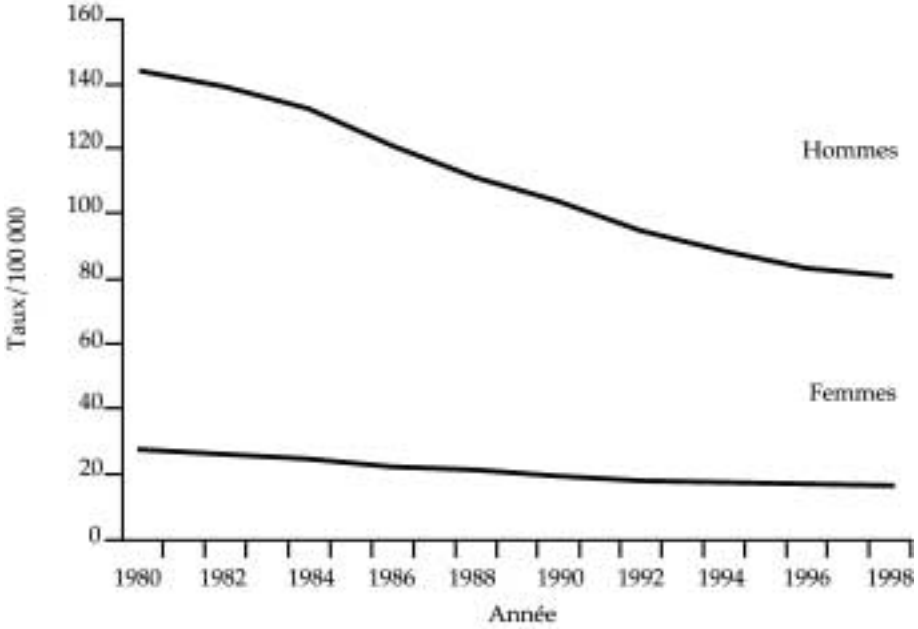


Figure 2 : Évolution de la mortalité* liée à l'imprégnation éthylique chronique chez les sujets de 15 ans et plus (France, 1980-1998)
* : taux comparatifs pour 100 000 lissés sur 3 ans ; population de référence : recensement de 1990, deux sexes

Cette diminution est surtout due à la très forte baisse des décès par cirrhose pour les deux sexes, et par cancers des VADS chez les hommes (Michel et coll., 1997) (figure 3).

La baisse de la mortalité n'a cependant pas été régulière : après une diminution particulièrement importante entre 1984 et 1988 (-17 % chez les hommes et – 13 % chez les femmes), on observe à partir des années quatre-vingt-dix un ralentissement de la baisse, et même une légère augmentation du taux de décès entre 1997 et 1998.

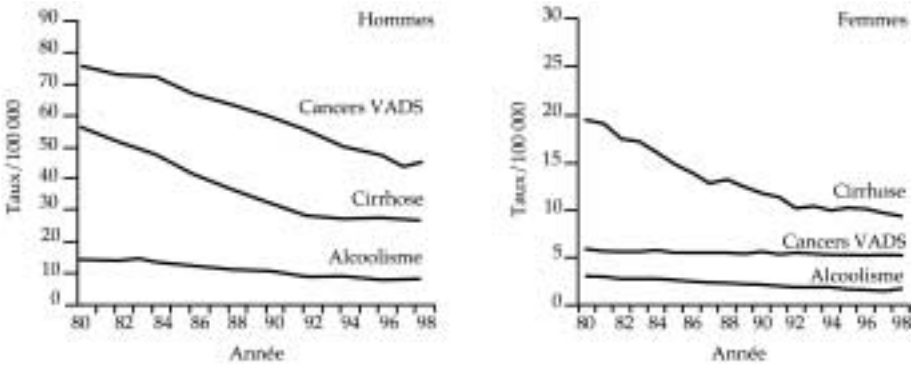


Figure 3 : Évolution des composantes de la mortalité* liée à l'imprégnation éthylique chronique chez les hommes et les femmes de 15 ans et plus (France, 1980-1998)
* : taux comparatifs de décès pour 100 000 ; population de référence : recensement de 1990, deux sexes

Disparités géographiques

Il existe de fortes disparités régionales de la mortalité liée à l'alcoolisme (figure 4) : un gradient nord/sud est très nettement observé.

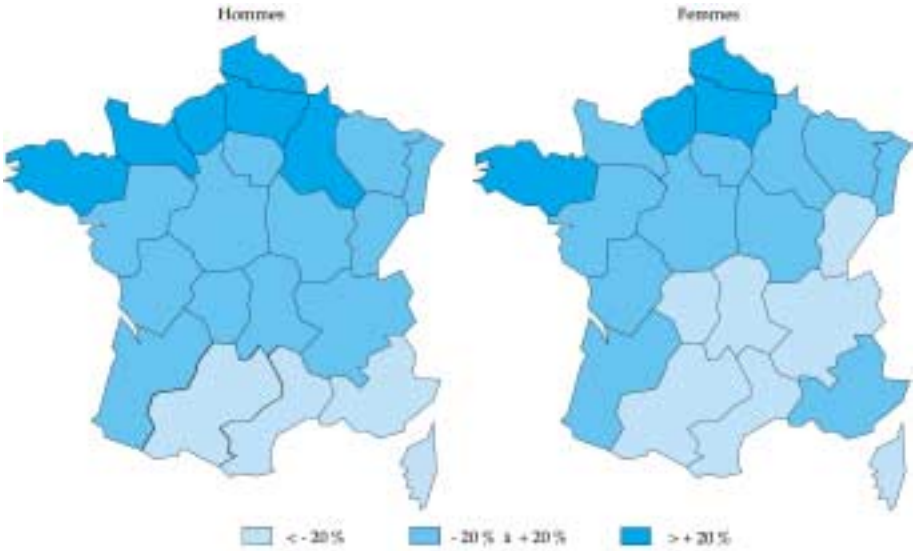


Figure 4 : Disparités régionales* de la mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique (France, 1992-1996)
* : variations des taux par rapport à la moyenne française

Chez les hommes, on enregistre une surmortalité de plus de 20 % par rapport à la moyenne française dans le nord du pays, de la Bretagne à la Champagne-Ardenne en passant par la Normandie, la Picardie et le Nord-Pas-de-Calais. Au sud, à l'exception de l'Aquitaine, les régions Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon et Provence-Alpes-Côte-d'Azur se regroupent pour former la zone de plus faible mortalité.

Chez les femmes, le gradient nord-sud est moins net. Seules quatre régions, situées au nord, présentent une surmortalité de plus de 20 % par rapport à la moyenne nationale : Bretagne, Haute-Normandie, Nord-Pas-de-Calais et Picardie. Les régions de faible mortalité sont en revanche plus nombreuses et s'étendent de la Franche-Comté à la région Midi-Pyrénées. L'Aquitaine présente une mortalité moyenne, ainsi que la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur qui ressort dans la zone de sous-mortalité.

Quel que soit le sexe, le Nord-Pas-de-Calais est la région la plus touchée et la région Midi-Pyrénées la plus favorisée. Le rapport entre les taux extrêmes est plus important chez les femmes que chez les hommes. La même analyse réalisée à l'échelon départemental montre que les départements présentant une surmortalité significative appartiennent en général aux régions de forte mortalité, avec toutefois quelques exceptions ; dans la moitié nord du pays, trois départements s'opposent à leur région par leur forte mortalité : la Nièvre (Bourgogne), la Haute-Saône (Franche-Comté) et la Loire-Atlantique (Pays de Loire). Au sud, la Gironde et la Dordogne sont responsables de la situation moyenne de leur région et le département du Var apparaît plus touché que ses voisins.

Les disparités régionales ont peu évolué dans le temps (figure 5). On retrouve toujours la zone de surmortalité des régions côtières de la Bretagne au nord-Pas-de-Calais. Trois régions ont cependant modifié leur situation. La Champagne-Ardenne s'est rattachée à la zone de forte mortalité tandis que l'Alsace a amélioré sa situation. L'Aquitaine est passé du groupe de faible mortalité au groupe de mortalité moyenne.

Situation de la France par rapport aux autres pays de la Communauté européenne

Au sein des pays de la Communauté européenne, les hommes français, avec une surmortalité de 30 %, détiennent en 1994 le record de mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique (figure 6).

Les Allemands occupent la seconde place avec un taux de mortalité à peine plus faible. Chez les femmes, le taux le plus élevé revient aux Allemandes, les Françaises se situant à un niveau légèrement inférieur à la moyenne européenne.

Estimation du nombre de décès attribuables à l'alcool

Dans l'analyse précédente ont été retenues les pathologies dues, ou très liées, à une consommation excessive et régulière d'alcool diagnostiquées en cause

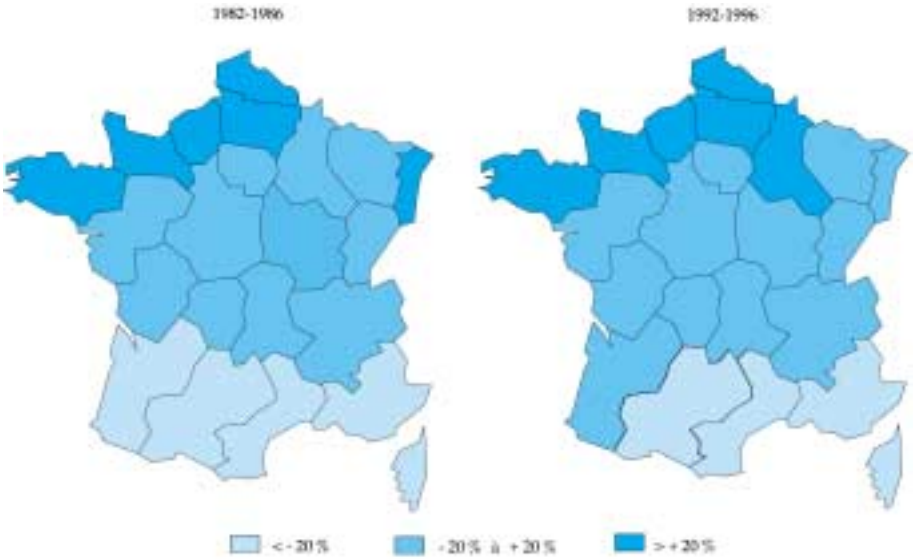


Figure 5 : Évolution des disparités régionales* de la mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique chez les hommes (France, 1982-1986, 1992-1996)
* : variations des taux par rapport à la moyenne française

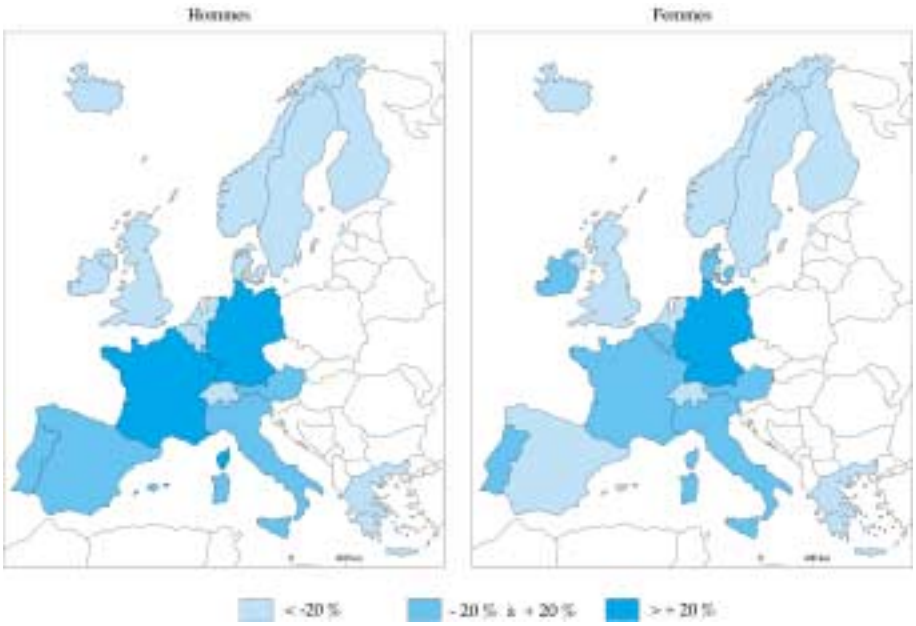


Figure 6 : Disparités européennes* de la mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique (1994)
* : variations des taux par rapport à la moyenne européenne

initiale de décès. Mais l'on sait que l'alcool intervient comme cause déterminante de nombreuses morts violentes, ou comme facteur aggravant dans un grand nombre de pathologies. Si l'on ajoute à ces effectifs les décès pour lesquels le médecin certificateur a porté une mention d'alcool en causes associées, le nombre total de décès imputables à l'alcool s'élève à près de 35 000 en 1998 (un décès sur 4 chez les hommes de 45 à 54 ans).

On peut rapprocher ces résultats des estimations de décès attribuables à l'alcool effectuées par certains chercheurs, même s'il s'agit d'approches méthodologiques très différentes (utilisation de fractions de décès attribuables à l'alcool obtenues à partir d'enquêtes épidémiologiques, Pignon et Hill, 1991 ; Zureik et Ducimetière, 1996 ; Single et coll., 2000). Par cette méthode, Hill (1999) estime pour l'année 1995 le nombre annuel de décès attribuables à l'alcool à 45 000 pour la population des plus de 25 ans, et les estimations de Ducimetière conduisent pour cette même année à environ 15 000 décès chez les hommes de 35 à 64 ans.

Discussion

L'indicateur choisi pour évaluer le niveau de mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique est utilisé essentiellement pour analyser les caractéristiques et les tendances de cette mortalité. Il ne permet pas de mesurer précisément le niveau de la mortalité liée à l'abus d'alcool car il est à la fois sous- et surestimé.

Il est sous-estimé parce que nous n'avons considéré que la cause initiale du décès et les causes directement liées à une consommation excessive et régulière d'alcool. Nous n'avons pris en compte ni les décès liés à une absorption occasionnelle exagérée d'alcool (ivresse, par exemple), ni la relation entre imprégnation éthylique aiguë et morts violentes accidentelles ou intentionnelles, ni les effets nocifs d'une consommation excessive et régulière d'alcool sur le pronostic de nombreuses autres pathologies (la part attribuable à l'alcool est difficilement mesurable). Par ailleurs, le manque de précision sur la localisation des cancers (6 % des cas) entraîne une possible sous-estimation des décès par cancers des VADS.

Il est surestimé car nous avons considéré les cirrhoses d'origine non précisée, donc pas nécessairement alcooliques. Si une enquête réalisée au début des années soixante-dix montrait que dans la grande majorité des cas, il s'agissait de cirrhoses alcooliques, cette proportion n'est probablement plus la même aujourd'hui, la part des cirrhoses d'origine virale ayant vraisemblablement augmenté. Il conviendrait donc de refaire cette étude pour confirmer ou infirmer ce résultat. Nous avons également retenu tous les décès par cancers des VADS dont nous savons cependant qu'une proportion, variable selon les études épidémiologiques, est imputable au tabagisme.

Les résultats de l'analyse montrent que le poids de la mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique reste élevé en France, en particulier en termes de

décès prématurés. Chez les hommes, la courbe des taux de décès en fonction de l'âge se distingue des courbes exponentielles habituellement observées pour la plupart des pathologies comme les maladies de l'appareil circulatoire ou respiratoire. La diminution de la mortalité observée au-delà de 75 ans suggère sans doute un effet de sélection. Après 75 ans, il est peu probable de trouver, dans la population vivante, un grand nombre de personnes ayant consommé régulièrement et excessivement de l'alcool. La courbe féminine diffère de celle des hommes : la proportion de femmes qui boivent de façon excessive est plus faible que dans la population masculine et elles sont encore peu touchées par les cancers des VADS, très meurtriers chez ceux qui fument et boivent simultanément.

On observe une nette sous-mortalité chez les hommes mariés par rapport aux hommes vivant seuls, qu'ils soient célibataires, veufs ou divorcés. Il n'est pas surprenant de constater que la vie de famille protège. Cependant, la statistique ne permet pas de savoir si un sujet vit seul parce qu'il est alcoolique ou s'il boit parce qu'il est seul. Elle ne permet pas non plus d'isoler un groupe « union libre ».

L'analyse selon la catégorie sociale montre que les ouvriers/employés meurent 10 fois plus d'alcoolisme, de cirrhose ou de cancers des VADS que les cadres supérieurs et professions libérales. Même si une sous-déclaration est possible pour les professions favorisées (connotation sociale péjorative de l'alcool en tant que cause de décès), le fait que, pour les cancers des VADS, l'indice de surmortalité entre les deux catégories sociales soit du même ordre conforte la réalité de cet écart.

La géographie de la mortalité alcoolique est très proche de celle observée pour la mortalité générale (figure 7). Cette similitude des disparités spatiales s'explique sans doute par l'effet de l'alcool sur un grand nombre d'autres pathologies, mais laisse également supposer que des facteurs « généraux » d'ordre social (précarité), culturel ou environnemental seraient impliqués dans ces variations spatiales. Pourtant, une étude a montré que les disparités entre régions subsistent même après contrôle des caractéristiques socioprofessionnelles des populations (Jougla, 2000).

Enfin, les hommes français détiennent le record de mortalité au sein de la Communauté européenne. En France, l'intoxication par l'alcool est davantage chronique, c'est-à-dire quotidienne et répétitive, sans ivresse spectaculaire. Dans les pays anglosaxons et scandinaves, l'alcoolisation est généralement plus « massive », mais limitée aux week-end. Il faut toutefois rester prudent dans la comparaison des données de mortalité européennes pour lesquelles il peut exister des différences de pratique de certification. Par exemple, les Anglais, pour éviter les enquêtes pratiquées en cas de décès subits, pourraient avoir tendance à enregistrer ces décès sous la rubrique « cardiopathies ischémiques ».

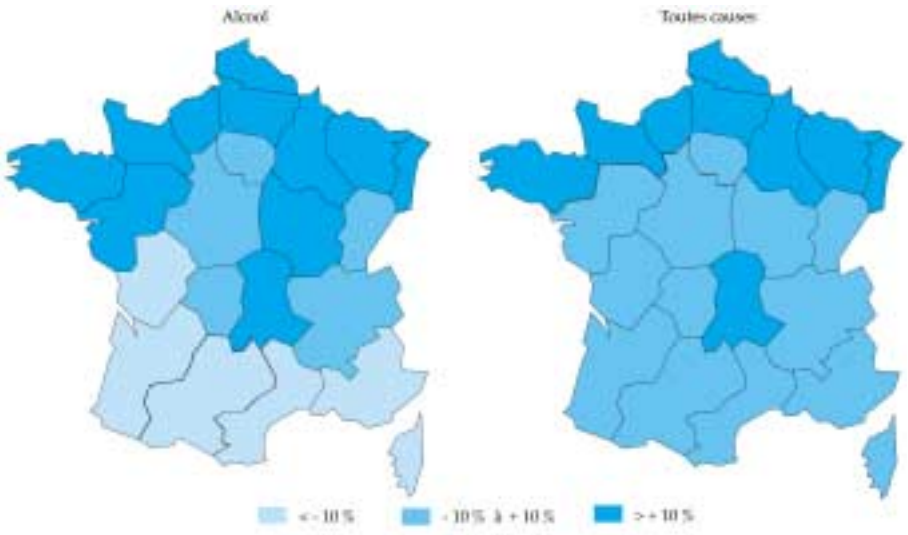


Figure 7 : Disparités régionales* de la mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique et de la mortalité toutes causes chez les hommes (France, 1992-1996)
* : variations des taux par rapport à la moyenne française

Analyse comparative des causes de décès France/Angleterre-Pays de Galles

L'analyse comparative des causes de décès observées en France et en Angleterre-Pays de Galles a été réalisée à partir des publications nationales (Anonyme, 1993a et b).

Matériel et méthodes

L'étude des causes de décès a porté sur les décès masculins de la tranche d'âge 0-74 ans enregistrés en 1993. Les hommes sont en effet plus concernés par la pathologie alcoolique que les femmes et les causes de décès sont mieux précisées avant 75 ans qu'aux âges plus élevés. Par ailleurs, le taux de mortalité générale de cette sous-population était, en 1993, identique dans les deux pays, facilitant la comparaison de la distribution des causes de décès.

Différents indicateurs ont été utilisés : taux comparatif de mortalité masculine (diverses classes d'âges et tous âges), années potentielles de vie perdues (APVP) comparatives de 1 à 74 ans et âge moyen comparatif au décès. Pour le calcul des taux standardisés et des APVP comparatifs, la population de référence est la somme des populations (deux sexes) des deux pays en 1993. Pour le calcul de l'âge moyen comparatif, nous avons utilisé comme population de référence la somme des populations masculines France et Angleterre-Pays de

Galles en 1993. Nous avons analysé la mortalité toutes causes confondues (diverses classes d'âge et tous âges) et les principaux chapitres de pathologies ainsi que certaines causes particulières. Les cardiopathies ischémiques ainsi que les causes de décès favorisées par l'alcool ont été individualisées.

Concernant les cardiopathies ischémiques, et compte tenu du nombre relativement important de causes imprécises en France, nous avons utilisé la correction proposée par Law et Wald (1999). Cette correction consiste à ajouter aux taux de décès par cardiopathie ischémique observés dans les deux pays d'une part les taux de décès ayant pour origine une cause cardiovasculaire mal définie pouvant être attribuable à une ischémie coronaire [arrêt cardiaque (CIM9 : 427.5), autres troubles du rythme (427.1.4.8.9), insuffisance cardiaque (428), maladies cardiaques mal précisées (429.2.9), athérosclérose généralisée (440.9), choc cardiogène (785.5) et mort instantanée (798.1)], et d'autre part les taux de décès par cause inconnue ou non déclarée (CIM9 : 799.9). Cette correction est un peu exagérée pour la France : en effet, toute « mort suspecte » (prédominance de morts violentes) doit faire l'objet d'une procédure d'examen du corps dans un institut médicolégal dont le résultat ne parvient pas toujours à l'Inserm, le décès étant alors codé comme cause inconnue (799.9) (Lecomte et coll., 1994).

Analyse des résultats

En France, le taux de mortalité générale standardisé par âge en 1993 est légèrement inférieur au taux observé en Angleterre-Pays de Galles (tableau IV). Dans le groupe d'âge 0-74 ans, il est presque identique.

Tableau IV : Mortalité générale (taux comparatifs* pour 100 000) en France (F) et en Angleterre-Pays de Galles (A) (1993)

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	> 74	Tous âges	0-64	> 64	0-74
France	73,2	108,2	234,0	929,1	2 868,4	10 428,3	1 251,8	356,9	6 128,8	594,2
Angleterre et Galles	68,4	71,9	127,8	841,1	3 801,7	12 794,8	1 435,7	289,8	7 680,1	621,7
F/A	1,1	1,5	1,8	1,1	0,8	0,8	0,9	1,2	0,8	1,0

* : population de référence : somme des populations France et Angleterre-Pays de Galles en 1993, deux sexes

Taux de mortalité générale aux différents âges

L'analyse selon l'âge met en évidence une surmortalité française jusqu'à 64 ans, suivie d'une sous-mortalité. La surmortalité française est particulièrement marquée entre 15 et 44 ans. Ainsi, le rapport des taux France/Angleterre-Pays de Galles (F/A) est de 1,5 entre 15 et 24 ans et de 1,8 entre 25 et 44 ans. Le rapport des taux est de 0,8 à partir de 65 ans contre

1,2 avant 65 ans. Il existe ainsi avant 65 ans une surmortalité française de 20 % compensée par une sous-mortalité du même ordre de grandeur après 65 ans.

Notons par ailleurs que le calcul des années potentielles de vie perdues de 1 à 74 ans fait apparaître un excès en France de 24 %, traduisant un niveau de mortalité prématurée nettement plus élevé en France.

Taux de mortalité par cardiopathies ischémiques aux différents âges

Le taux comparatif de mortalité par cardiopathie ischémique est trois fois plus faible en France qu'en Angleterre-Pays de Galles (tableau V).

Tableau V : Mortalité par cardiopathie ischémique (taux comparatifs* pour 100 000) en France et en Angleterre-Pays de Galles (1993)

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	> 74	Tous âges	0-64	> 64	0-74
France	0,0	0,2	8,4	81,9	333,7	1091,4	122,8	24,2	660,5	53,4
Angleterre et Galles	0,0	0,5	15,4	282,6	1239,3	3283,4	395,3	78,6	2120,9	188,3
F/A	-	0,4	0,5	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

* : population de référence : somme des populations France et Angleterre-Pays de Galles en 1993, deux sexes

Cette sous-mortalité française est moins marquée avant 45 ans : le rapport F/A est de 0,40 à 0,55. Si l'on effectue la correction de Law, qui prend en compte les causes mal précisées dans les deux statistiques, pour le groupe d'âge 0-74 ans, le taux français atteint 90,3 et le taux anglais 194,8. Le rapport F/A passerait ainsi de 0,28 à 0,46. Avec cette correction, le niveau de la mortalité française par cardiopathie ischémique est du même ordre de grandeur que ceux observés dans les pays du sud (Ducimetière et coll., 2000) et il est encore 2 fois plus faible que celui des Anglais.

Taux de mortalité par différentes causes (0-74 ans)

Le taux comparatif de mortalité toutes causes chez les hommes avant 75 ans est presque identique dans les deux pays, à partir d'une distribution par causes très différente (tableau VI).

On peut distinguer trois groupes de causes suivant que les taux français sont peu différents, plus faibles ou plus élevés, ces deux dernières catégories de causes s'équilibrant :

- ne diffèrent pas entre les deux pays les taux correspondant au regroupement des « Autres chapitres » non individualisés et des « Autres maladies de l'appareil circulatoire » (cardiopathies ischémiques exceptées) ;
- sont nettement plus faibles en France les taux de décès par cardiopathie ischémique (x 0,3) et par maladie de l'appareil respiratoire (x 0,5) ;

Tableau VI : Causes de décès (taux comparatifs* pour 100 000) chez les hommes de 0 à 74 ans, en France (F) et en Angleterre-Pays de Galles (A) (1993)

Codes CIM9	Causes de décès	F	A	F/A
001-139	**Maladies infectieuses et parasitaires**	20,2	6,0	3,4
042-044	Sida	13,8	1,9	7,3
	Autres	6,4	4,1	1,6
140-239	**Tumeurs**	229,2	195,4	1,2
140-149, 150.161	Voies aérodigestives supérieures (VADS)	36,7	15,1	2,4
155.0	Foie, primitive	9,3	1,2	7,8
155.2	Foie, non précisée primitive ni secondaire	4,7	0,9	5,2
	Autres	178,4	178,3	1,0
290-319	**Troubles mentaux**	10,8	3,7	2,9
291,303	Alcoolodépendance	7,3	0,6	12,2
	Autres	3,5	3,1	1,1
520-579	**Maladie de l'appareil digestif**	34,3	18,9	1,8
571.0-3,5	Cirrhose alcoolique ou sans autre indication	21,1	5,9	3,6
	Autres	13,2	12,9	1,0
E800-E999	**Morts violentes**	82,7	36,0	2,3
E810-819, E826-E829	Accidents de la circulation	22,0	8,8	2,5
E950-E959	Suicides	28,6	11,1	2,6
	Autres	32,1	16,1	2,0
460-519	**Maladies de l'appareil respiratoire**	26,6	58,8	0,5
410-414	**Cardiopathies ischémiques**	53,4	188,3	0,3
390-405, 415-459	**Autres maladies de l'appareil circulatoire**	76,5	77,4	1,0
780-799	**Symptômes, signes et états morbides mal définis**	27,1	2,2	12,3
799.9	Cause inconnue, non déclarée, pas de certificat médical	14,1	1,0	14,1
	Autres	13,0	1,2	10,8
	Autres chapitres**	33,4	35,0	1,0
	Total toutes causes	594,2	621,7	1,0

* : population de référence : somme des populations France et Angleterre-Pays de Galles en 1993, deux sexes ; ** : Maladies endocriniennes, de la nutrition et du métabolisme et troubles immunitaires ; maladies du sang et des organes hématopoïétiques ; maladies du système nerveux et des organes des sens ; maladies du système ostéoarticulaire, des muscles et du tissu conjonctif ; anomalies congénitales ; affections périnatales.

- sont plus fréquents en France les morts violentes (x 2,3), les décès liés à une maladie de l'appareil digestif (x 1,8 ; surmortalité entièrement expliquée par l'excès de mortalité due aux cirrhoses), à un trouble mental (x 2,9 ; surmortalité expliquée presqu'en totalité par la dépendance alcoolique), à une tumeur (x 1,2 ; surmortalité provenant de la somme des taux de mortalité par cancers des VADS (larynx inclus) et par cancers du foie précisés primitifs ou non) ou à une maladie infectieuse (x 3,4 ; le sida expliquant 84 % de cette surmortalité). On note également une très forte surmortalité française pour le chapitre « Symptômes, signes et états morbides mal définis » (x 12,3).

Le regroupement des pathologies liées à l'imprégnation éthylique chronique (cirrhose, alcoolodépendance et cancers des VADS) engendre un taux de décès de 65,1/100 000 pour les Français, contre 21,6 pour les Anglais. Ces résultats montrent que si les hommes français meurent 2 à 3 fois moins de cardiopathie ischémique entre 0 et 75 ans, ils meurent parallèlement 3 fois plus de pathologies directement liées à une consommation excessive et régulière d'alcool.

« Compétition » entre les causes de décès

Le regroupement des causes liées aux comportements à risque (essentiellement d'origine alcoolique), connues pour être responsables de nombreux décès prématurés en France, représente chez les hommes dans la tranche d'âge 0-75 ans 40 % des décès en France contre 20 % des décès en Angleterre-Pays de Galles (tableau VII). On peut noter la très forte surmortalité française par « alcoolodépendance » (12 fois supérieure à celle de l'Angleterre), qui pourrait refléter une proportion plus importante de « gros »buveurs en France (tableau VI).

À l'inverse, les cardiopathies ischémiques ne représentent que 9 % de la mortalité en France, contre 30 % en Angleterre. Le poids des décès respiratoires est également plus faible en France (5 % contre 10 % chez les Anglais). Même si l'on effectue la correction maximale de Law, la part des décès par cardiopathie ischémique dans la mortalité générale reste encore deux fois plus faible en France qu'en Angleterre.

La surmortalité française liée aux comportements à risque n'aurait donc pas d'effet sur le taux de mortalité toutes causes car elle serait contrebalancée par la sous-mortalité par cardiopathie ischémique ou maladie respiratoire : il y aurait ainsi « substitution » de causes.

On constate par ailleurs que les causes favorisées par un comportement à risque, et notamment par une consommation excessive d'alcool, tuent précocement (50 ans pour les morts violentes, 55 ans pour la dépendance alcoolique, 60 ans pour la cirrhose du foie, 65 ans pour les cancers des VADS et 69 ans pour les cancers du foie), alors que l'âge moyen au décès se situe aux alentours de 73 ans pour les cardiopathies ischémiques et de 78 ans pour les affections respiratoires (figure 8).

Tableau VII : Part (en %) des principales causes de décès dans la mortalité prématurée* chez les hommes de 0 à 74 ans, en France (F) et en Angleterre-Pays de Galles (A) (1993)

	Causes de décès	F	A
Codes CIM9			
	Causes liées aux comportements individuels à risques	40,0	20,0
140-149, 150.161	Cancers des VADS	6,2	2,4
291,303	Alcoolodépendance	1,2	0,1
571.0-3,5	Cirrhose alcoolique ou sans autre indication	3,6	0,9
155.0, 155.2	Cancer du foie (primitif ou sans précision)	2,4	0,3
162	Cancer du poumon	10,0	9,7
042-044	Sida	2,3	0,3
E800-E999	Morts violentes	13,9	5,8
410-414	**Cardiopathies ischémiques**	9,0	30,0
780-799	**Symptômes, signes et états morbides mal définis**	5,0	0,4
390-405, 415-459	**Autres maladies de l'appareil circulatoire**	13,0	12,0
460-519	**Maladies de l'appareil respiratoire**	5,0	10,0
	Autres causes	28,0	28,0
	Total toutes causes	100	100

* : part calculée à partir des taux comparatifs

Ces résultats suggèrent ainsi l'existence non seulement d'une « substitution » de causes, mais également d'une « course » vers l'échéance du risque. On peut donc évoquer une « compétition » entre les causes de décès.

Discussion

Dans les pays développés, la mortalité prématurée est principalement favorisée par les comportements individuels à risque et les modes de vie des sujets : alcoolisme, tabagisme, conduite dangereuse, excès alimentaire, mauvais équilibre entre les acides gras, consommation insuffisante d'antioxydants, sédentarité… Ces facteurs de risques agissent isolément ou en association, le cumul des risques ayant un effet non seulement additionnel mais aussi multiplicateur (Tuyns et coll., 1977). Ainsi, les facteurs de risque liés à un comportement « ingestif » favorisent les cardiopathies ischémiques. Les cancers des VADS sont alcoolotabagiques mais sont également favorisés par l'excès d'acides gras saturés et les rations faibles de vitamine C ou de bêta carotène. L'alcool seul favorise la cirrhose et le cancer du foie, la dépendance alcoolique et les morts violentes (Anonyme, 1998).

L'étude comparative France/Angleterre-Pays de Galles montre que le niveau de mortalité prématurée observé chez les hommes de moins de 75 ans est

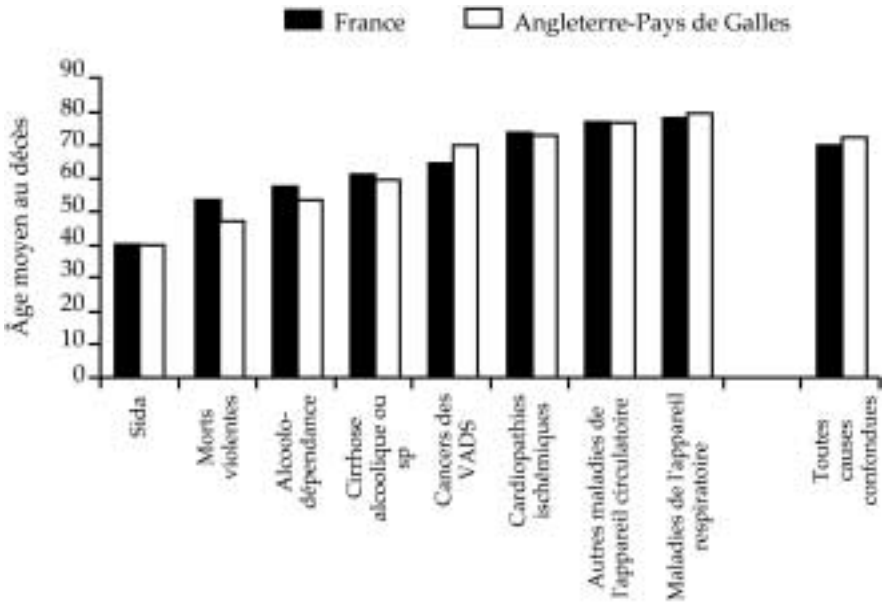


Figure 8 : Âge moyen au décès selon la cause : étude comparative France/Angleterre-Pays de Galles (1993)
sp : sans précision, VADS : voies aérodigestives supérieures

identique dans les deux pays, mais que la distribution des causes de décès est très différente. Le poids des causes liées aux comportements individuels à risque (alcoolisme, cancers des VADS, morts violentes, sida…) est 2 fois plus important en France qu'en Angleterre. Cette surmortalité est cependant sans effet sur la mortalité toutes causes avant 75 ans, car elle contrebalance la sous-mortalité française par cardiopathie ischémique et par maladie respiratoire. L'âge moyen au décès pour les pathologies favorisées par l'alcool est plus précoce que l'âge au décès par maladie coronarienne ou respiratoire. Ces résultats renforcent ainsi l'hypothèse d'une « sélection » par la nature et le degré de l'imprudence qui « éliminerait », plus rapidement que les simples consommateurs d'une alimentation athérogène (facteur de risque de la cardiopathie ischémique), les grands buveurs et les sujets associant à l'alcool d'autres facteurs de risque. Compte tenu du niveau identique de mortalité prématurée entre les deux pays, on peut émettre l'hypothèse que ce sont les mêmes sujets qui associent à l'alcoolisme les facteurs de risque de cardiopathie ischémique (un buveur excessif pourrait peu se soucier de son équilibre alimentaire). Si l'on admet cette hypothèse excessive, on en déduit que la surmortalité favorisée par l'alcool (qui tue précocement) génère la sous-mortalité par cardiopathie ischémique. Certains auteurs ont d'ailleurs exploré cette hypothèse (Balkau et coll., 1997). Ainsi, une consommation d'alcool élevée associée au tabagisme et à une alimentation riche ou déséquilibrée en corps gras peut

substituer un risque de cancers des VADS à un risque de cardiopathie ischémique. Cette sélection par l'alcool aurait moins d'effet sur les affections respiratoires, davantage associées à des facteurs d'ordre professionnel, environnemental ou climatique, que comportemental.

En conclusion, même si la mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique a fortement diminué en France au cours de ces deux dernières décennies, l'alcoolisme engendre encore un niveau élevé de mortalité prématurée, ainsi que de fortes disparités géographiques et sociales. On observe d'ailleurs un net ralentissement de la baisse de mortalité ces dix dernières années, voire à une légère augmentation du taux de décès entre 1997 et 1998. Il importe donc d'observer avec attention s'il s'agit d'une rupture de tendance durable.

L'analyse comparative France/Angleterre met en évidence le poids important de consommation excessive chronique dans la mortalité prématurée des français et suggère un effet compétitif entre les causes de décès. La surmortalité liée à une consommation excessive d'alcool pourrait ainsi expliquer, en partie, la sous-mortalité par cardiopathie ischémique observée en France, par « élimination précoce » des grands consommateurs.

Une des priorités de santé publique devrait consister à accentuer les efforts permettant d'agir sur les facteurs liés aux comportements individuels à risque, et notamment de réduire l'alcoolisation de la population française. L'intensification de l'action préventive pour réduire la mortalité liée à la consommation abusive d'alcool devrait avoir un effet bénéfique sur le niveau de mortalité prématurée, mais également sur celui de la mortalité par cardiopathie ischémique. Les comportements à risque dans les deux cas font partie d'un même ensemble. En s'adressant à cet ensemble, une action préventive pourrait non seulement réduire la mortalité liée à l'abus d'alcool, mais maintenir la place enviable qu'occupe la France par rapport à l'Angleterre en ce qui concerne la mortalité par cardiopathie ischémique.

Éliane Michel
Service d'information sur les causes médicales de décès, Inserm SC *8, Marseille*

Éric Jougla
Directeur du SC *8, Le Vésinet*

BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. Statistiques des causes médicales de décès de la série « statistiques de santé », Editions INSERM, 1993a

ANONYME. Mortality statistics cause, England & Wales OPCS, London, HMSO. 1993b (revised) and 1994, series DH2 no.21

ANONYME. Annuaire de statistiques mondiales. Genève, OMS, 1995

ANONYME. Alcool : politique et intérêt général, OMS, publications régionales, n°80, Griffith Edwards et coll., 1998

BALKAU B, ESCHWEGE F, ESCHWEGE E. Ischemic heart disease and alcohol-related causes of death : a view of the French paradox. *Ann Epidemiol* 1997, **7** : 490-497

DUCIMETIERE P, LANG T, AMOUYEL P, ARVEILER D, FERRIERES J. Why mortality from hearth disease is low in France. Rates of coronary events are similar in France and southern Europe. *Br Med J* 2000, **320** : 249-250

HILL C. Alcool et risque de cancer. *THS* 1999, **3** : 46-49

JOUGLA E. L'inégalité sociale devant la mort. *In :* Atlas de la santé en France, volume 1 : Les causes de décès. SALEM G, RICAN S, JOUGLA E, 2000

LAW M, WALD N. Why heart mortality is low in France : the time lag explanation. *Br Med J* 1999, **318** : 14716

LECOMTE D, HATTON F, RENAUD G, LE TOULLEC A. Les suicides en Ile-de-France chez les sujets de 15 à 44 ans. Résultats d'une étude coopérative IML de Paris-SC8 Inserm. *BEH* 1994, **2**

MICHEL E, DROUARD S, LE TOULLEC A, HATTON F. Mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique. Situation en 1993 et tendances évolutives. *In :* L'alcool à chiffres ouvert. GOT C, WEILL J. SELI ARSLAN eds, 1997

PÉQUIGNOT G, TUYNS AJ, BERTA JL. Ascitic cirrhosis in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1978, **7** : 113-120

PIGNON JP, HILL C. Nombre de décès attribuables à l'alcool, en France, en 1985. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, **15** : 51-56

RENAUD S, LORGERIL M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992, **339** : 1523-1526

RICHARD JL. Les facteurs de risque coronariens. Le paradoxe français. *Arch Mal Cœur* 1987, n°spécial avril : 17-21

SINGLE E, REHM J, ROBSON L, VAN TRUONG M. The relative risks and etiologic fractions of different causes of death and disease attributable to alcohol, tobacco and illicit drug use in Canada. CMAJ 2000, **162 :** 1669-1975

TUYNS AJ, PEQUIGNOT G, JENSEN O. Le cancer de l'œsophage en Ille-et Vilaine en fonction des niveaux de consommation de tabac et d'alcool. Des risques qui se multiplient. *Bull Canc* 1977, **64** : 45-60

ZUREIK M, DUCIMETIERE P. High alcohol-related premature mortality in France : concordant estimates from a prospective cohort study and national mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 428-433