

# Alcool et cardioprotection

**RÉSUMÉ :** De nombreuses études épidémiologiques montrent que la consommation régulière et modérée de boissons alcoolisées a un effet cardioprotecteur selon une courbe en J. Il s'agit avant tout d'un effet lié à l'alcool qui peut s'expliquer par une action favorable sur les lipides plasmatiques, sur la coagulation, sur l'insulinorésistance et sur l'inflammation de bas grade.

La richesse en polyphénol du vin rouge lui confère un pouvoir antioxydant intéressant, mais globalement l'ensemble des boissons alcoolisées possèdent un effet cardioprotecteur dont la preuve clinique reste dans l'attente d'une improbable étude d'intervention.



→ J.L. SCHLIENGER

Service de Médecine Interne,  
Endocrinologie et Nutrition,  
CHU Hautepierre,  
STRASBOURG.

Les données épidémiologiques recueillies au cours des trois dernières décennies montrent avec une remarquable constance qu'une consommation régulière et modérée de boissons alcoolisées est associée à une moindre mortalité cardiovasculaire. L'effet cardioprotecteur des boissons alcoolisées est soutenu par des explications mécanistiques assez convaincantes. Néanmoins, la réalité d'un effet bénéfique pour la santé d'une consommation d'alcool régulière et modérée reste discutée en regard des risques intrinsèques auxquels expose l'alcool.

## Données épidémiologiques

L'existence d'une corrélation inverse entre la mortalité cardiovasculaire et la consommation de vin dans 18 pays développés décrite dès 1979 a tout d'abord été exploitée pour expliquer le fameux "French paradox". Par la suite, de nombreuses études descriptives, écologiques ou cas-témoins ont confirmé une telle relation favorable quelle que soit la nature du breuvage, pourvu que la consommation soit régulière et modérée [1]. Les événements coronariens les plus étudiés évoluent selon une courbe en J jusqu'à

une consommation équivalente à 6 verres (6 unités de 10 g d'alcool) d'une boisson alcoolisée, bien que ce niveau de consommation soit associé à une augmentation de la mortalité totale notamment par accident, cirrhose et cancer. L'effet cardioprotecteur s'avère le plus marqué chez les sujets ayant le risque le plus élevé. Sa diminution est de l'ordre de 25 à 30 %.

Bien que ne permettant pas d'établir un lien de causalité, les données épidémiologiques ont peu à peu imposé l'idée que la consommation d'alcool en quantité modérée était une mesure de protection coronarienne à prendre en considération parmi d'autres mesures hygiéno-diététiques telles que la consommation de fruits et légumes ou l'activité physique. Les données de l'étude INTERHEART qui a analysé l'association entre divers facteurs de risque ou de facteurs protecteurs de l'infarctus du myocarde ont conforté cette conception qui semble applicable à l'échelle planétaire [2]. Une méta-analyse récente a conclu à un effet coronaro-protecteur et a montré que la manière de boire semblait plus importante que la nature du breuvage ingéré [3].

Parmi les études les plus récentes, citons la *Women's Health Study*

## REVUES GÉNÉRALES

(WHS) comportant 26 399 participantes âgées de plus de 45 ans. Dans cette population, la consommation de 5 à 15 g d'alcool/jour est associée à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires, de la mortalité totale et cardiovasculaire respectivement de 26, 35 et 51 % après analyses multivariées. Les effets de l'alcool apparaissent médiés principalement par une modification des paramètres lipidiques et de l'insulino-sensibilité [4].

Ces données permettent de conclure que la consommation quotidienne de 1 à 2 verres d'une boisson alcoolisée

quelconque est associée à une réduction de la mortalité totale et cérébro-cardiovasculaire.

Dans les pays latins, où l'alcool est typiquement consommé avec les repas, l'incidence des maladies cardiovasculaires est moindre que dans les pays où la consommation se fait par accès, notamment en fin de semaine.

En l'absence de la réalisation, fort improbable, d'une étude d'intervention clinique s'adressant à des buveurs modérés, il est bien difficile d'affirmer la réalité d'un effet cardioprotecteur de l'alcool alors même que la démonstration de l'effet toxique dose-dépendant au-delà d'un seuil difficile à définir à l'échelle d'un individu est établie sur des bases cliniques solides. Avant de faire de la consommation régulière de boissons alcoolisées une mesure cardioprotectrice, il convient de rester extrêmement prudent. En effet, les vérités épidémiologiques ne sont pas nécessairement des vérités cliniques. Il en est ainsi par exemple des études de supplémentation vitaminique à doses pharmacologiques dont l'effet sur la prévention des cancers s'est avéré être à l'opposé de ce que l'on saurait prévoir les données épidémiologiques. Différents biais liés à une mauvaise classification des consommateurs et des abstinentes ont été soulignés : sous-estimation de la consommation auto-déclarée, hétérogénéité des consommateurs d'un point de vue des quantités ingérées et des modes de consommation, incertitude quant au statut des abstinentes (anciens buveurs, abstinentes de nécessité) du fait d'une affection intercurrente, etc. Par ailleurs, le style de vie – qui peut être très différent selon les modes de consommation – dont l'impact sur les maladies coronariennes peut être déterminant est rarement pris en compte comme facteur de confusion dans les études qui ont abouti au concept de cardioprotection liée à l'alcool.

## Mécanismes

Les faits épidémiologiques ont davantage de portée lorsqu'ils s'appuient sur des arguments expérimentaux observés *in vitro* ou chez l'animal ou sur des variations biologiques en accord avec des hypothèses physiopathologiques. Tel est le cas de l'alcool.

### 1. Lipides plasmatiques

A faible dose, la consommation d'alcool est associée à une augmentation du cholestérol HDL de l'ordre de 10 à 25 % avec une élévation nette de la sous-fraction HDL3 la plus protectrice. Le taux d'HDL2 s'élève pour des doses plus importantes. L'alcool entraîne de surcroît une augmentation des lipoprotéines LPA2 et à moindre degré LPA1 qui sont les plus protectrices contre l'athérosclérose. L'alcool stimule la synthèse d'Apo A1 et d'Apo A2 et accroît l'activité de la para-oxonase qui est l'une des enzymes clés de l'action antioxydante des HDL vis-à-vis des lipoprotéines LDL [5]. L'alcool stimule l'activité de la lipoprotéine lipase et induit l'activité de la CETP, protéine de transfert du cholestérol facilitant le transfert des esters de cholestérol du HDL vers d'autres lipoprotéines. Le catabolisme du HDL est réduit par une action de l'alcool sur la lipase hépatique. Il existe une relation inverse entre la consommation d'alcool et la concentration de LDL-cholestérol. Les taux de LDL-cholestérol sont significativement plus faibles chez les buveurs excessifs. La consommation d'alcool est par ailleurs associée de façon inconstante à une diminution de la Lpa assez nette chez les buveurs excessifs.

Le sevrage d'alcool est suivi d'une diminution du HDL-cholestérol et d'une augmentation du LDL-cholestérol et de la Lpa chez les consommateurs excessifs. Des études d'intervention brèves ont confirmé l'effet de

## POINTS FORTS

D'un point de vue épidémiologique, la consommation modérée et régulière d'une boisson alcoolisée est associée à une diminution du risque coronarien.

L'effet "alcool" apparaît prépondérant. Il possède un effet favorable sur le profil lipidique, une action fibrinolytique et anti-inflammatoire démontrée.

Les constituants polyphénoliques du vin rouge, dont le resvératrol, exercent un effet antioxydant sur les lipoprotéines LDL.

La consommation de boissons alcoolisées est associée à une diminution de l'insulino-résistance.

Il existe probablement un "bien-être" comme il existe un "bien-manger", mais tout prosélytisme risque d'accroître le nombre de buveurs dépendants.

l'alcool sur l'augmentation de la concentration de HDL2-cholestérol et ont montré que l'effet hypertriglycéridémiant de l'alcool était individu- et dose-dépendant. L'alcool ne stimule la production de VLDL que chez certains volontaires sains.

L'ensemble de ces modifications du métabolisme lipidique sont imputables à l'alcool et non aux boissons alcoolisées elles-mêmes. Il s'agit donc d'un effet "alcool".

## 2. Effet antioxydant

Ces effets ne sont pas liés à un effet "alcool", mais aux constituants des boissons alcoolisées. Le vin rouge (et à moindre degré le vin blanc et la bière) contient des microconstituants polyphénoliques qui ont la propriété de piéger les radicaux libres. Ce rôle antioxydant a été démontré *in vitro*. L'effet protecteur des extraits de vin rouge vis-à-vis de l'oxydation des lipoparticules LDL est supérieur à celui de l' $\alpha$ -tocophérol dans un modèle d'oxydation des LDL humaines induites par le cuivre [6]. L'oxydation des LDL est une étape importante de l'athérogenèse qui initie la formation des cellules spumeuses et stimule la progression de la plaque d'athérome en alimentant son noyau lipidique. *In vivo*, la concentration plasmatique en composés polyphénoliques est plus importante chez les consommateurs que chez les abstinents.

Parmi les composés les plus intéressants figure le resvératrol, dont la concentration dépend beaucoup des procédés de vinification, qui a la particularité d'activer les récepteurs des sirtuines, enzymes impliquées dans le vieillissement et la protection cardiometabolique [7].

## 3. Effet sur la coagulation

La diminution de l'agrégabilité plaquettaire induite par l'alcool a été

décrite expérimentalement après une consommation modérée de boissons alcoolisées par des abstinents pendant 5 semaines. L'alcool a la faculté d'induire l'activité adénylate cyclase plaquettaire. Les données épidémiologiques confortent ces résultats.

Les boissons alcoolisées et l'alcool ont un effet fibrinolytique et anti-thrombogène. La consommation de 10 g d'alcool/jour est associée à une diminution d'environ 1 % du fibrinogène. Une courbe en U entre la quantité d'alcool ingérée et le taux de fibrinogène a été décrite dans une population masculine française [8]. Il existe également une relation inverse entre la consommation d'alcool et d'autres facteurs procoagulants. Il en est ainsi avec l'antithrombine III et le plasminogène *activator inhibitor factor* (PAI-1). En revanche, il existe une relation positive entre la concentration de l'activation tissulaire du plasminogène et la protéine S qui est un inhibiteur de la coagulation. L'alcool peut donc être considéré comme un agent fibrinolytique comme cela a été démontré après l'ingestion de 40 g d'alcool au cours d'un repas du soir qui entraîne une activation de la fibrinolyse dès le lendemain matin [9].

En pratique, ces données expérimentales sont à mettre en rapport avec la diminution du risque d'infarctus du myocarde chez les sujets qui ont consommé une boisson alcoolisée la veille au soir ou avec le risque minoré d'accident vasculaire cérébral ischémique et l'augmentation du risque d'AVC hémorragique observé chez les consommateurs dans les études de population.

## 4. Effet sur l'insulinorésistance

L'insulinorésistance est présente dans les situations associées au risque cardiovasculaire telles que le syndrome métabolique ou le diabète de type 2. Toute amélioration de la sensibilité à l'insu-

line apparaît potentiellement intéressante pour réduire le risque cardiovasculaire et l'évolution de l'athérogenèse. De nombreux travaux épidémiologiques ont abouti au concept de protection cardiometabolique de l'alcool. Une méta-analyse a conclu à l'existence d'une relation favorable entre l'alcool et le risque de diabète [10] avec un risque relatif égal à 0,69 pour une consommation de 12 à 24 g d'alcool/jour. Dans une étude de prévention du diabète de type 2, l'indice d'insulinosensibilité était nettement amélioré chez les consommateurs [11]. Dans une étude d'intervention contrôlée randomisée, l'administration de 13 g d'alcool/j pendant 3 mois à des diabétiques de type II a été associée à une diminution de la glycémie à jeun et de l'HbA1c après 3 mois [12]. Les mécanismes restent à discuter et ne sont pas univoques: diminution de la production endogène de glucose ou augmentation de l'utilisation glucosée insulinodépendante?

## 5. Effet anti-inflammatoire

En plus d'une diminution du fibrinogène, protéine à la fois prothrombotique et de l'inflammation, la consommation modérée d'alcool est associée à une diminution de la CRP et l'interleukine 1 alpha, paramètre emblématique de l'inflammation de bas grade considérée comme un facteur d'évolution de l'athérosclérose. Une relation selon une courbe en U entre consommation d'alcool et inflammation a été décrite dans des études de population. Il existe également une relation favorable entre l'alcool et d'autres marqueurs de l'inflammation comme les molécules d'adhésion intercellulaire ou des cellules vasculaires (ICAM et VCAM) [13].

## Quelles conclusions en pratique ?

Si l'ensemble de ces effets peut être interprété au bénéfice de la prévention cardiometabolique, il n'empêche que

## REVUES GÉNÉRALES

l'alcool possède des effets délétères pouvant s'exprimer même chez des consommateurs modérés en fonction d'une susceptibilité individuelle. L'alcool est tachycardisant, arythmogène et vasopresseur. Il favorise les accidents cérébrovasculaires hémorragiques et accroît les risques de cancer du sein chez la femme. Surtout, il ouvre la voie à une possible consommation addictive et à la dépendance, situation *a priori* impossible à prévoir qui empêche de tenir un discours prosélyte et gêne la formulation de recommandations pour la population générale.

L'incitation à une consommation modérée régulière est implicitement portée par le régime méditerranéen qui semble être le modèle alimentaire le plus approprié à la prévention des maladies chroniques en ce qu'il est anti-athérogène, antioxydant, anti-thrombotique, antimitogène et insulinosensibilisateur.

La consommation modérée et régulière d'alcool sous forme de vin ou de bière s'intègre à la notion du "bien boire", complémentaire à celle du "bien manger" et pourrait n'être que le marqueur d'un style de vie globalement favorable. C'est du moins ce que suggère une équipe du CDC qui, après ajustement sur une trentaine de facteurs associés aux maladies cardiovasculaires, montre que les non-consommateurs d'alcool accumulent paradoxalement davantage de facteurs de risque que les consommateurs [14].

Pourtant, dans une étude danoise, il est clairement montré que les sujets qui interrompent leur consommation usuelle d'alcool voient leur risque cardiovasculaire s'élever [15]. D'autres, enfin, affirment que le concept de pré-

vention par une faible consommation d'alcool est entaché par des biais méthodologiques et conceptuels. Ils considèrent qu'une faible consommation d'alcool est de peu d'intérêt sur le plan cardiovasculaire, mais non totalement dénuée de risque, alors qu'une consommation modérée ou élevée est efficace en termes de cardioprotection, mais est globalement néfaste pour la santé!

En l'état, le modèle de consommation à la française et le modèle méditerranéen sont à considérer comme des moyens de prévention cardiovasculaire intéressants. Il n'y a donc lieu ni d'interdire ni d'encourager une consommation alcoolique régulière et modérée, mais il y a lieu de réduire au souhaitable et à l'utile une consommation importante ou excessive tant qu'il n'y a pas de dépendance.

Le questionnement récurrent quant à la nature de la boisson consommée semble de moindre importance dans la mesure où l'effet protecteur, s'il existe, est avant tout un effet "alcool". Tout au plus peut-on souligner que la consommation de vin rouge est associée à un style de vie globalement plus favorable que la consommation de bière.

## Bibliographie

1. SAINT LEGER AS, COCHRANE AL, MOORE F *et al.* Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*, 1979; 1: 1017-20.
2. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The Interheart Study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937-52.
3. BAGNARDI V, ZATONSKI W, SCOTTI L *et al.* Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*, 2008; 62: 615-9.
4. DIOUSSE L, LEE IM, BURING JE *et al.* Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation*, 2009; 120: 237-44.
5. VAN TOL A, HENDRIKS HFJ. Moderate alcohol consumption: effects on lipids and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol*, 2001; 12: 19-23.
6. KONDO K, MATSUMOTO A, KURATA H *et al.* Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet*, 1994; 344: 1152.
7. SADRUDDIN S, AROA R. Resveratrol: biologic and therapeutic implications. *J Cardiometa Syndr*, 2009; 4: 102-6.
8. MENNEN LI, BALKAU B, VOL S *et al.* Fibrinogen a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1999; 19: 887-92.
9. HENDRIKS HF, VEENSTRA J, VELTHUIS EJM *et al.* Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMI*, 1994; 308: 1003-6.
10. KOPPES LLJ, ROUTEL LM, DEKKER JM *et al.* Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes. A meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care*, 2005; 22: 719-25.
11. CRANDALL JP, POLSKY S, HOWARD AA *et al.* Alcohol consumption and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr*, 2009; 90: 595-601.
12. SHAI I, WAINSTEIN J, HARMAN-BOEHM I *et al.* Glycemic effect of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter randomized clinical intervention trial. *Diabetes Care*, 2007; 12: 3011-6.
13. SIERKSMA A, VAN DER GAAG MS, KLUFT *et al.* Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels: a randomized diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr*, 2002; 56: 1130-6.
14. NAIMI TS, BROWN DW, BREWER RD *et al.* Cardiovascular risk factors and confounders among non drinking and moderate drinking US adults. *Am J Prev*, 2005; 28: 369-73.
15. GRONBAEK M, JOHANSEN D, BECKER U. Changes in alcohol intake and mortality. A longitudinal population-based study. *Epidemiology*, 2004; 15: 222-8.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.