
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.

Informier 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

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 (γ -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 (Bcl₂ et Bax), les facteurs de transcription (NFκB, AP₁...) 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 foetale 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 abstinences. Cette dernière observation n'est toutefois pas retrouvée dans une étude italienne, dans laquelle les femmes consommant du vin sont constamment plus corpulentes que leurs homologues abstinences. 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.