
2

Mortalité, faibles consommations et effets biologiques

Chaque année dans le monde, approximativement 3,3 millions de décès sont imputables à la consommation nocive d'alcool, correspondant à 5,9 % de la mortalité globale (*World Health Organization*, 2014). La consommation d'alcool est l'un des principaux facteurs de risque de morbidité dans le monde, représentant près de 10 % des décès parmi les populations âgées de 15 à 49 ans (Griswold et coll., 2018).

Le lien entre consommation d'alcool et santé est complexe car il dépend notamment de la quantité consommée et du profil de consommation (Rehm et coll., 2003a ; Naimi et coll., 2013). Ainsi, des effets sont observés après la consommation aiguë (l'intoxication) et aussi après la consommation cumulée et chronique qui peut également être rythmée par des épisodes d'intoxications de type *binge drinking*. Selon l'OMS, la consommation épisodique et forte d'alcool correspond à la consommation de 60 g d'éthanol pur (6 verres) en une occasion. Selon le *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA), le *binge drinking* correspond à la consommation rapide d'alcool avec la recherche d'ivresse et a été défini plus précisément comme la consommation entraînant une alcoolémie d'au moins 0,8 g/L en moins de deux heures (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 2004). Les effets de l'alcool sur la santé dépendent aussi de nombreux facteurs individuels comme des facteurs génétiques, l'âge, le sexe ou encore l'état de santé des sujets. La mesure des effets de l'alcool sur la santé nécessite la prise en compte de ces nombreux facteurs.

À ce jour, des liens solides ont été établis entre consommation d'alcool et cirrhose hépatique et certains cancers (foie, colorectal, sein et voies aérodigestives supérieures) (Rehm et coll., 2010b) alors que le lien avec d'autres pathologies, comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les maladies coronariennes (Toma et coll., 2017), reste débattu et notamment en ce qui concerne l'impact de faibles niveaux de consommation. De nouvelles analyses qui intègrent les nombreux facteurs de confusion potentiels dans les

études épidémiologiques observationnelles classiques ainsi que les nouvelles méthodologies comme la randomisation mendélienne apportent des nouvelles données qui viennent étayer les connaissances dans ce domaine.

S'il est clair que les risques de développer certaines pathologies sont corrélés avec la quantité d'alcool consommé (Lelbach, 1975) et avec la durée et l'histoire de cette consommation, il est plus difficile d'évaluer les risques encourus avec des consommations épisodiques comme celles du *binge drinking*.

Si les effets sur la santé des niveaux élevés de consommation d'alcool sont aujourd'hui bien établis, ceux des faibles niveaux de consommation commencent à être mieux estimés depuis quelques années. Par exemple, la maladie du foie liée à l'alcool a longtemps été considérée comme une maladie apparaissant après des années de consommation d'alcool à des niveaux élevés, c'est-à-dire plus de 4 verres standards (soit 40 g d'éthanol) par jour (Bellentani et Tiribelli, 2001 ; Rehm et coll., 2010a). Cependant, une méta-analyse récente a montré que même la consommation chronique de niveaux plus faibles, de 12 à 24 g d'alcool par jour (1 à 2,5 verres standards par jour) augmente le risque de cirrhose (un stade avancé de maladie du foie liée à l'alcool) (Rehm et coll., 2010a). Selon ces données, le seuil auquel la consommation chronique d'alcool augmente le risque de pathologies est plutôt faible et donc plus difficile à repérer. Il existe aussi des facteurs individuels de vulnérabilité car si 90-100 % des consommateurs chroniques d'alcool développent une fibrose hépatique alcoolique, seulement 10-20 % développeront une forme avancée de maladie du foie liée à l'alcool (Seitz et coll., 2018). Les femmes par exemple développent une maladie du foie liée à l'alcool à des niveaux de consommation plus faibles et plus rapidement comparativement aux hommes (Becker, 1996). La moitié de la mortalité due à la cirrhose est attribuable à la consommation d'alcool (Rehm et coll., 2013).

Données écologiques et expériences naturelles

Historiquement des exemples frappants ont montré de manière évidente le lien entre la consommation d'alcool et la santé des populations. Par exemple, il faut se rappeler de la crise de mortalité en Union soviétique où l'alcool était le principal facteur de cette augmentation dans les années 1980 et était responsable de 75 % de la mortalité chez les hommes âgés de 15 à 55 ans (Chikritzhs et coll., 2015). La réforme entamée par le Président Gorbatchev dans les années 1980 a consisté à diminuer largement la production d'alcool. Même si la consommation d'alcool produit illégalement a augmenté, la

consommation globale annuelle d'éthanol pur est passée d'après les estimations les plus fiables de 14,1 litres *per capita* en 1984 à 10,7 litres en 1987 (25 % de réduction) (Nemtsov, 2002). Pendant cette période, la mortalité toutes causes chez les 40-44 ans a diminué de 39 % chez les hommes et de 29 % chez les femmes. Entre 1987 et 1994, après l'arrêt de cette réforme en 1987, la consommation d'alcool a augmenté à nouveau pour atteindre 14,5 litres *per capita* et la mortalité toutes causes chez les hommes a doublé chez les 40-44 ans (Leon et coll., 1997). En 2007, le gouvernement russe a durci les régulations de l'industrie de l'alcool ce qui a entraîné une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire liée à l'alcool (Neufeld et Rehm, 2013). À l'inverse, le gouvernement de Hong Kong qui a diminué de 50 % les taxes sur l'alcool en 2007 a vu la mortalité cardiovasculaire augmenter de 13 % chez les hommes (Pun et coll., 2013). Un autre exemple est celui du déclin du nombre de décès par cirrhose à Paris lors de la deuxième guerre mondiale avec un rationnement strict du vin (1/2 à 1 litre par semaine) de 1942 à 1947 et une diminution de la disponibilité du vin pendant la guerre (figure 2.1). Même s'il est tentant d'associer la chute du nombre de cirrhoses à la diminution de la consommation de vin, plusieurs autres hypothèses ont été avancées et restent débattues comme des changements de population (mouvements, composition), la malnutrition, le froid, les autres causes de mortalité et la certitude sur la cause de mortalité (Fillmore et coll., 2002).

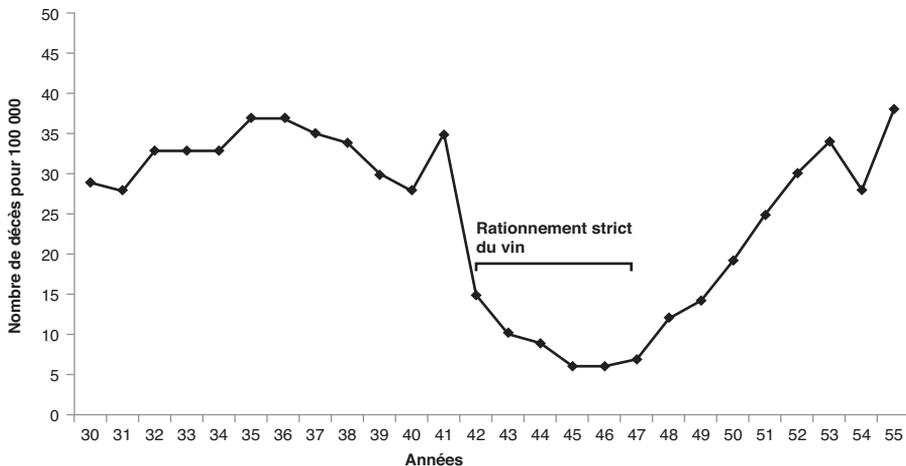


Figure 2.1 : Nombre de décès par cirrhose pour 100 000 dans la ville de Paris entre 1930 et 1955 (d'après Schwartz et coll., 2019)

Ces expériences naturelles nous donnent une idée de l'impact de l'alcool sur les populations mais ne nous informent pas sur les relations dose-effet au niveau individuel, ni sur les mécanismes des effets de l'alcool, ni non plus sur le rôle des facteurs modérateurs.

Une étude parue en 2017 a analysé le lien entre les tendances des consommations d'alcool dans 17 pays et la mortalité liée aux cancers (Schwartz et coll., 2017). Les résultats montrent qu'il existe une association statistiquement significative entre les ventes d'alcool et la mortalité liée aux cancers dans la plupart des pays qui persiste après correction de la consommation de tabac. Par exemple pour la France, l'Angleterre et la Roumanie, les auteurs montrent une corrélation et obtiennent respectivement une diminution, une stagnation ou une augmentation à la fois des ventes d'alcool et de la mortalité due aux cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx.

Données françaises de mortalité attribuable à l'alcool

La consommation d'alcool est reconnue comme un facteur de risque majeur contribuant au fardeau des maladies et plusieurs études relient cette consommation à 60 maladies aiguës et chroniques (Rehm et coll., 2003b ; Rehm et coll., 2003a ; Ezzati et coll., 2006). L'alcool est retrouvé dans 200 items de la Classification internationale des maladies (CIM-10) qui sont utilisés dans les hôpitaux à des fins de diagnostic et dans le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (Rehm et coll., 2003b).

L'analyse des données PMSI a démontré que l'alcool était la première cause d'hospitalisation en France en 2012 (Paille et Reynaud, 2015). Des études récentes réalisées en France montrent que l'alcool contribue de manière importante à la mortalité liée au virus de l'hépatite C (Schwarzinger et coll., 2017) et aux démences (Schwarzinger et coll., 2018).

Les derniers chiffres de la mortalité attribuable à l'alcool en France sont ceux de 2015 (Bonaldi et Hill, 2019). Ils sont de 41 000 décès dont 30 000 chez les hommes et 11 000 chez les femmes, soit respectivement 11 % et 4 % de la mortalité des adultes de quinze ans et plus. Ils comprennent 16 000 décès par cancers, 9 900 décès par maladies cardiovasculaires, 6 800 par maladies digestives, 5 400 pour une cause externe (accident ou suicide) et plus de 3 000 pour une autre maladie (maladies mentales, troubles du comportement, etc.). La mortalité attribuable à l'alcool par classe d'âge est de 7, 15 et 6 % respectivement pour les 15-34, 35-64 et 65 ans et plus. Ces données de mortalité ont pu être calculées grâce à l'estimation de la consommation d'alcool à partir d'un échantillon représentatif de 20 178 individus français âgés de

15 ans et plus et interviewés sur leurs habitudes de consommation par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Le décalage entre la consommation d'alcool rapportée dans cet échantillon (11 g/j) et les données sur les ventes d'alcool (27 g/j en 2009) amène à une correction (facteur 2,4) de la consommation déclarée d'alcool. L'étude de sensibilité (l'écart de la consommation déclarée, la perte ou le gaspillage de l'alcool mis sur le marché) indique que cette incertitude contribue à une estimation comprise entre 28 000 et 49 000 décès attribuables à l'alcool en 2015 et lorsque l'on prend en compte cette incertitude il est difficile de comparer l'évolution des chiffres de mortalité dans le temps. Ainsi la mortalité attribuable à l'alcool était estimée à 49 000 en 2009 (Guérin et coll., 2013), 33 000 en 2006, 45 000 en 1995 et 52 000 en 1985. Un autre facteur clé est la méthode de calcul du nombre de décès attribuables à l'alcool. Il s'agit ici de l'estimation de la fraction attribuable à l'alcool pour une cause de décès donnée en fonction de l'âge et du sexe. La fraction attribuable à l'alcool pour une pathologie est estimée en utilisant les risques relatifs de la pathologie en prenant la consommation la plus faible comme catégorie de référence (inférieure à 7 g d'éthanol pur par jour soit moins de 5 verres standards par semaine). Il est en effet important de prendre comme catégorie de référence une population qui est aussi exposée au risque étudié. Les risques relatifs de décès sont calculés en fonction des niveaux de consommation d'alcool selon des relations dose-effet. Lorsque le lien entre certaines pathologies et l'alcool est incertain, elles ne sont pas prises en compte. L'estimation consiste pour chaque pathologie à multiplier le nombre de décès par la fraction attribuable. Cette fraction attribuable varie donc en fonction du sexe et peut être maximale (100 % par exemple pour les cardiomyopathies alcooliques, les varices œsophagiennes, la gastrite alcoolique, ou encore l'encéphalopathie de Wernicke) ou même négative (par exemple -23,5 % pour la cholélithiase, -1,4 % pour le diabète de type 2) (figure 2.2).

Les causes de décès totalement ou partiellement liées à l'alcool sont identifiées grâce aux items de la Classification internationale des maladies (CIM-10) qui en comprend 200 liées à l'alcool. Une mortalité « évitable » liée à l'alcool, correspondant à une fraction attribuable négative, est donc prise en compte dans les calculs de la mortalité attribuable à l'alcool. Il s'agit donc théoriquement d'un nombre de décès évités et liés à la consommation d'alcool. Il faut noter que cette mortalité « évitable » est plus de 210 fois inférieure à la mortalité attribuable à l'alcool (la mortalité « évitable » est inférieure à 5 pour mille) (Naassila, 2019). Concernant les classes d'âge, la mortalité attribuable à l'alcool concerne respectivement 7,3 %, 14,7 % et 5,7 % chez les 15-34, 35-64 et 65 ans et plus. La mortalité attribuable à l'alcool est aussi proportionnelle à la quantité d'alcool consommée

quotidiennement (en gramme d'éthanol pur) [7-18] : 0,2 %, [18-35] : 1,3 %, [35-53] : 2,5 % et ≥ 53 : 33,8 % chez les hommes et [7-18] : 0,8 %, [18-35] : 5,2 %, [35-53] : 7,0 % et ≥ 53 : 41,5 % chez les femmes. Un rapport publié en 2008 sur les données de mortalité de 2005 en Angleterre a calculé le pourcentage de mortalité globale causée ou prévenue par la consommation d'alcool selon les classes d'âge. Les résultats montrent que la mortalité qui serait prévenue par la consommation est sans commune mesure par rapport à la mortalité attribuable et que ce pourcentage augmente avec l'âge (figure 2.3).

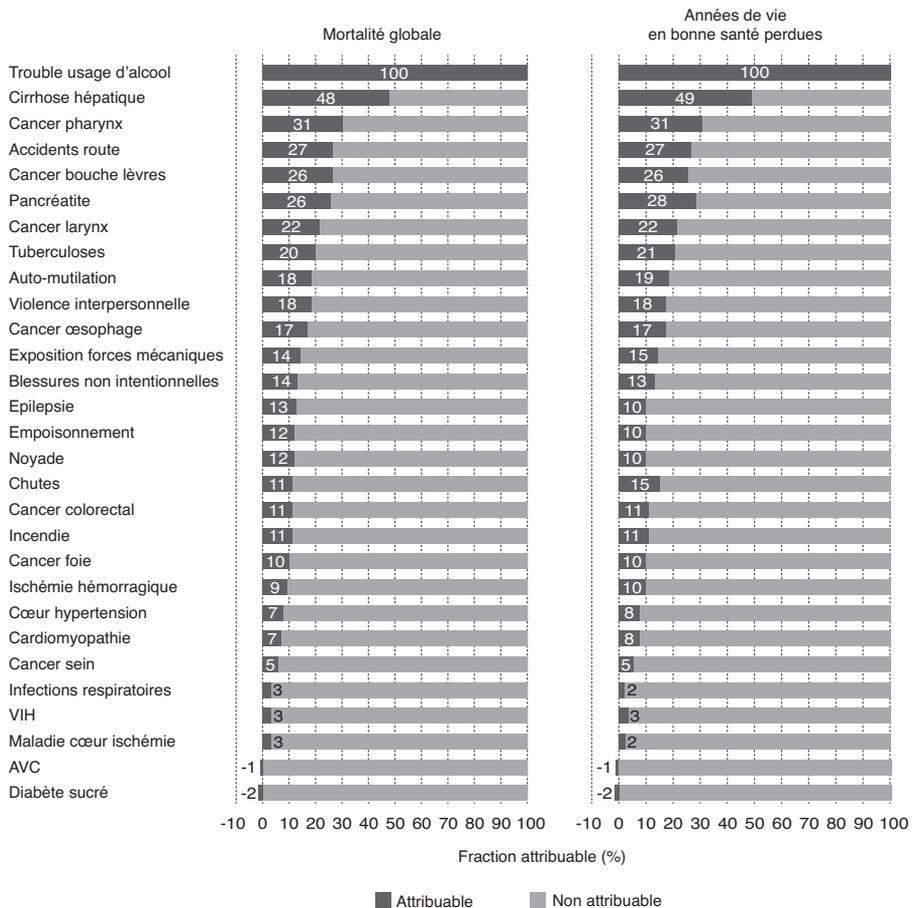


Figure 2.2 : Fractions attribuables à l'alcool pour certaines maladies, causes de décès et blessures. Mortalité toutes causes et années de vie en bonne santé perdues (d'après World Health Organization, 2018)

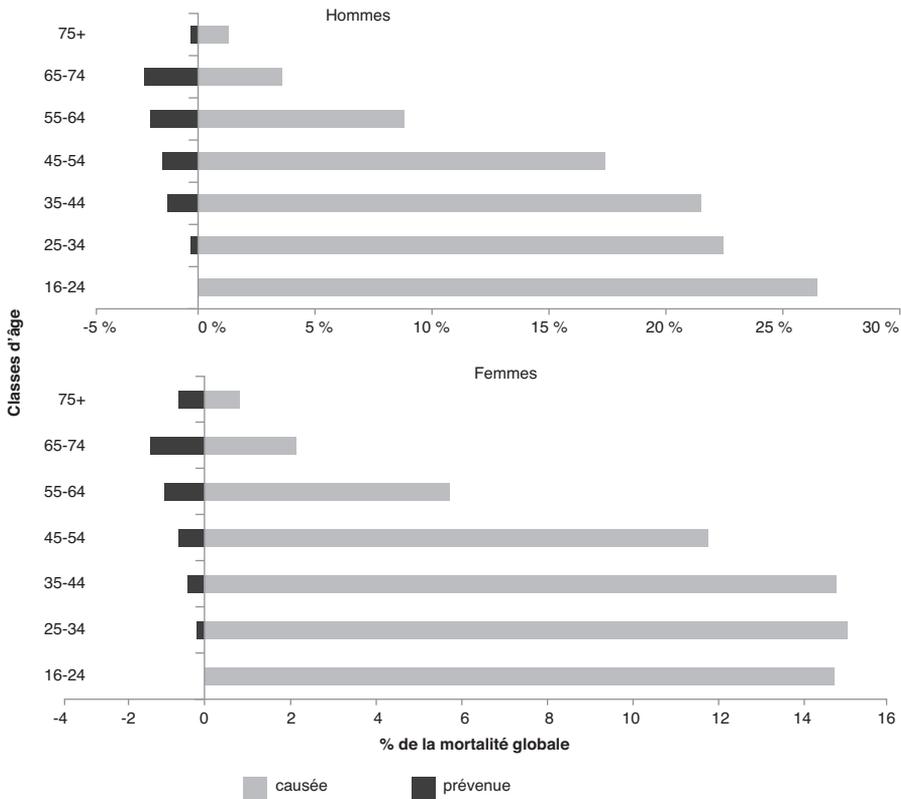


Figure 2.3 : Pourcentage de la mortalité globale causée ou prévenue par l'alcool en fonction de la classe d'âge (d'après Jones et coll., 2008)

Différences liées au sexe, exemple de la maladie du foie liée à l'alcool

La proportion de décès attribuables à l'alcool chez les hommes et les femmes est bien plus élevée en France comparativement à d'autres pays européens (Guérin et coll., 2013). Il faut garder à l'esprit que ces données comportent beaucoup d'incertitudes avec l'ajustement des consommations déclarées. Le possible décalage entre consommation et mortalité et la consommation d'alcool qui est exprimée en quantité quotidienne et n'inclut donc pas des profils de consommation de type *binge drinking* par exemple. Enfin, il est intéressant de constater que ces études de mortalité mettent aussi en lumière un effet néfaste de l'alcool même à de faibles niveaux de consommation avec par exemple 1 100 décès attribuables à la consommation de 13 g d'éthanol pur (moins d'un verre et demi) par jour en 2009 (Guérin et coll., 2013).

Les risques de mortalité et morbidité sont-ils différents entre les hommes et les femmes ?

Par exemple, la figure 2.4 montre les résultats d'une méta-analyse pour la cirrhose hépatique (Rehm et coll., 2010a). À consommation égale, même faible, les risques concernant la cirrhose hépatique sont plus élevés chez les femmes comparativement aux hommes. Le risque de mortalité est augmenté pour des consommations très faibles : > 0-12 g/jour (soit dès le premier verre), risque relatif (RR) de 1,9 [1,1-3,1] chez les femmes ; > 12-24 g/jour, RR de 1,6 [1,4-2,0] chez les hommes. De manière intéressante, l'étude prospective anglaise « *Million Women* » montre que le risque de cirrhose est moins élevé lorsque les consommations d'alcool ont lieu pendant les repas (Simpson et coll., 2019).

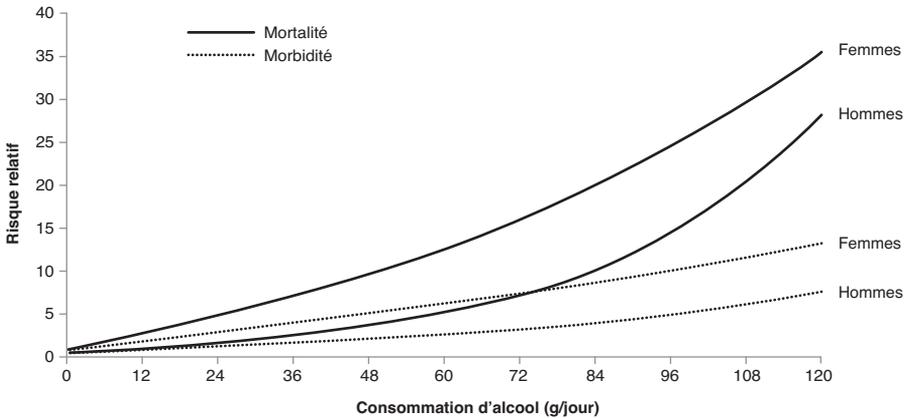


Figure 2.4 : Risque relatif et courbe de méta-régression de la cirrhose hépatique associée à la consommation d'alcool selon le sexe et le paramètre mesuré (d'après Rehm et coll., 2010a)

Les résultats sur la maladie hépatique liée à l'alcool suggèrent que si un seuil de consommation existe, il est très faible et semble en fait difficile à déterminer très précisément principalement à cause de la difficulté à mesurer très précisément la consommation d'alcool. Dans ses dernières recommandations de pratique clinique, l'Association européenne pour l'étude sur le foie (EASL) précise que le seuil est très faible et que pour des raisons pratiques il doit être recommandé que s'il y a consommation d'alcool, elle doit être limitée à un maximum de deux verres par jour pour les femmes et trois verres par jour pour les hommes (Thursz et coll., 2018). Les résultats sur le profil de consommation restent controversés et notamment concernant le *binge drinking* avec la consommation d'au moins 6 verres par occasion. Une étude

rapporte par exemple que le plus haut risque de cirrhose hépatique est atteint pour une consommation quotidienne (Askgaard et coll., 2015) alors qu'une autre étude (Åberg et coll., 2017) rapporte que le *binge drinking* est associé à un risque de maladie du foie indépendamment de la consommation moyenne d'alcool (Thursz et coll., 2018). Il est important de considérer qu'il y a une bonne preuve clinique que l'arrêt de la consommation à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie réduit les risques de progression de la maladie et l'apparition des complications de la cirrhose (Masson et coll., 2014).

Consommation d'alcool et démences

La démence est un syndrome caractérisé par une détérioration progressive des capacités cognitives et de la gestion de sa vie quotidienne (Rehm et coll., 2019). Elle touche la mémoire, la pensée et le comportement. Elle constitue une cause majeure d'incapacité chez les personnes âgées et touche 5 à 7 % des plus de 60 ans. Le nombre de personnes touchées par la démence pourrait tripler d'ici à 2050 dans le monde selon l'OMS.

Une étude récente française et rétrospective sur une cohorte de plus de 30 millions de patients hospitalisés suggère que la consommation d'alcool jouerait un rôle majeur dans le développement de la démence à début précoce (Schwarzinger et coll., 2018). Dans cette étude, la démence chez les patients de moins de 65 ans est liée à l'alcool ou l'histoire positive d'une consommation à risque d'alcool.

De nombreuses revues systématiques publiées après 2000, et analysées dans une revue récente (Rehm et coll., 2019), ont rapporté l'existence d'une association statistiquement significative entre la consommation légère à modérée d'alcool (un à trois verres d'alcool par jour) et le plus faible risque d'être diagnostiqué avec une atteinte cognitive et différents types de démence ainsi que de mourir de démence. Cependant deux revues systématiques ne confirment pas cette conclusion et indiquent que la causalité ne peut pas être établie car il existe une grande hétérogénéité des études qui présentent aussi une qualité méthodologique modérée (Purnell et coll., 2009 ; Piazza-Gardner et coll., 2013). Une méta-analyse d'études prospectives montre un risque toute cause de démence réduit d'environ 10 % pour une consommation de 6 g d'éthanol pur par jour (moins d'un verre) et un risque accru d'environ 10 % pour une consommation de 38 g d'éthanol pur par jour (23 verres par semaine) (Xu et coll., 2017). Une étude japonaise récente rapporte aussi un risque réduit de démence pour une consommation d'alcool inférieure ou égale

à 2 verres par jour (20 g d'éthanol pur) (Liu et coll., 2019). Une autre étude de cohorte avec un suivi sur 23 ans s'est attachée à regarder l'association entre le risque de démence et la consommation d'alcool en fonction de la trajectoire des consommations (Sabia et coll., 2018). Les résultats montrent que les adultes abstinents (du milieu de leur vie et jusque l'âge de sénior) et les consommateurs de plus de 112 g d'éthanol pur par semaine (11 verres) présentent un risque augmenté de démence. Le risque de démence augmenté chez les abstinents serait expliqué en partie à la maladie cardio-métabolique (Sabia et coll., 2018).

Quand bien même des revues systématiques de qualité modérée suggèreraient un effet « protecteur » des faibles niveaux de consommation d'alcool contre la maladie d'Alzheimer et les démences, le niveau de preuve reste insuffisant pour recommander à des personnes abstinentes d'initier une consommation d'alcool (Piazza-Gardner et coll., 2013 ; Ilomaki et coll., 2015). Si les résultats restent sujet à controverse pour les faibles niveaux de consommation, il en est différemment pour les consommations fortes (plus de 6 verres par jour pour les hommes et 4 verres par jour pour les femmes) et chroniques ou irrégulières. Ces dernières sont associées avec un risque accru de diagnostic d'une atteinte cognitive ou de démence (Rehm, 2019).

Une revue de la littérature portant sur 7 études d'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) rapporte que même les faibles niveaux de consommation d'alcool sont associés à une atrophie cérébrale avec une diminution du volume de substance grise (neurones) (Verbaten, 2009). Ces atteintes cérébrales pourraient relayer les atteintes cognitives associées à la consommation d'alcool. Cette même étude rapporte une association entre les faibles niveaux de consommation avec une augmentation du volume de substance blanche (myéline) spécifiquement chez les hommes et aussi avec une meilleure intégrité de la substance blanche chez les buveurs de plus de 65 ans. Une autre étude d'imagerie récente et prospective sur 30 ans avec une mesure de la consommation d'alcool tous les 5 ans rapporte une atrophie de l'hippocampe associée à une consommation d'alcool faible à modérée (Topiwala et coll., 2017).

L'alcool et son métabolite l'acétaldéhyde sont directement toxiques pour le cerveau et peuvent donc entraîner des dommages structurels et fonctionnels. La consommation chronique d'alcool entraîne aussi une déficience en thiamine (vitamine B1) liée à une carence nutritionnelle, un défaut d'absorption intestinale ou encore un dysfonctionnement de son utilisation par les cellules. La consommation d'alcool pourrait aussi constituer un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer par l'induction de mécanismes neuro-inflammatoires (Venkataraman et coll., 2017). Tous ces mécanismes contribuant au

syndrome de Wernicke-Korsakoff. Les déficits cognitifs pourraient être une conséquence précoce de ce déficit en thiamine (Dervaux et Laqueille, 2017). L'encéphalopathie de Wernicke est sous-diagnostiquée et sous-traitée (Dervaux et Laqueille, 2017). La consommation chronique d'alcool entraîne aussi des dommages cérébraux à cause de l'encéphalopathie hépatique chez les patients présentant une cirrhose, ou à cause de l'épilepsie ou encore de traumatisme crânien. L'alcool est aussi responsable de démence vasculaire à cause d'un risque cardiovasculaire accru associé à l'hypertension, l'ischémie cardiaque, les cardiomyopathies et la fibrillation auriculaire.

Au total, de futures études rigoureuses avec des mesures standardisées et objectives de la démence et des atteintes cognitives sont nécessaires pour mieux déterminer les effets des faibles niveaux de consommation d'alcool. Il semble aussi que le risque de démence associé à la consommation d'alcool soit largement sous-estimé.

Consommation d'alcool et maladies cardiovasculaires

Des centaines d'études épidémiologiques se sont intéressées au lien entre la consommation d'alcool et les maladies cardiovasculaires. Le projet MONICA (1985-1994) a fait couler beaucoup d'encre notamment en France avec les données suggérant un lien entre la consommation de vin et d'aliments riches en graisse avec un nombre d'événements et de mortalité coronaires réduits, qui a conduit au fameux « *french paradox* » (Renaud et Lorgeril, 1992 ; Ferrieres, 2004). Cette croyance de potentiels « bienfaits » de l'alcool sur la santé cardiaque s'est vite installée, pouvant être rapportée par 30 % des patients interrogés, ces mêmes patients déclarant boire jusqu'à 1,5 fois plus que ceux ne croyant pas à ces potentiels « bienfaits » de l'alcool (Whitman et coll., 2015). Ces effets ont été rapportés quel que soit le type de boisson, vin, bière ou spiritueux et d'ailleurs aucune étude à ce jour n'a été pensée pour démontrer l'effet d'un type de boisson bien spécifique (Dorans et coll., 2015 ; Hange et coll., 2015 ; Stockwell et coll., 2016). La démonstration de tels effets, souvent appelés « protecteurs », nécessiterait la conduite d'un essai clinique contrôlé et randomisé, qui n'existe pas à ce jour (Naimi et coll., 2013), et dont la faisabilité et les questions éthiques sont un frein majeur. D'ailleurs en 2018, l'essai MACH du *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA), financé à hauteur de \$100 millions principalement par l'industrie de l'alcool et visant à démontrer l'existence d'effets « protecteurs » de l'alcool sur la santé cardiovasculaire et le diabète grâce au suivi pendant 10 ans de 7 800 patients a été suspendu par le *National Institutes of Health* (NIH) (Wadman, 2018). En plus de confirmer que les problèmes éthiques

et les conflits d'intérêts viennent compliquer ce type d'étude, il semble clair que la volonté de financer un tel essai clinique indique l'absence de preuves encore aujourd'hui de ces potentiels effets « protecteurs ».

Les mécanismes par lesquels l'alcool agit sur le système cardiovasculaire ne sont pas encore complètement connus mais plusieurs mécanismes « protecteurs » ont été avancés avec notamment : l'augmentation du HDL cholestérol (« bon cholestérol »), l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la diminution de l'agrégation plaquettaire, la diminution du taux de fibrinogène et la diminution de la réponse inflammatoire systémique (Shirpoor, 2018). L'implication de ces mécanismes dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires reste débattue (Toma et coll., 2017).

Concernant le risque de maladie cardiovasculaire, le *binge drinking* est connu pour affecter le fonctionnement cardiaque. Le *binge drinking* est connu pour provoquer des effets arythmogènes, communément appelés « syndrome du cœur en vacances » (Ettinger et coll., 1978). Ces effets seraient dus à une libération importante de catécholamines et les études observationnelles rapportent des perturbations du rythme cardiaque, une fréquence cardiaque au repos plus élevée et une élévation de la pression artérielle (Toma et coll., 2017). Une étude chez 14 787 jumeaux monozygotes suivis pendant 30 ans rapporte que les jumeaux déclarant des épisodes de *binge drinking* présentent un risque de mortalité accru de 2,82 [IC : 1,3-6,08] (Sipilä et coll., 2016). Dans l'étude INTERHEART, une étude cas-contrôle sur l'infarctus du myocarde, un épisode de *binge drinking* (≥ 60 g et ≥ 50 g d'alcool en 24 h chez l'homme et la femme, respectivement) est associé à 40 % d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde dans les 24 h (Leong et coll., 2014) ; ce risque étant plus élevé la première heure après l'ingestion d'alcool chez les buveurs non-réguliers (Mostofsky et coll., 2016). L'étude de cohorte PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiological*) rapporte quant à elle que le *binge drinking* est un prédicteur de la mortalité globale égal à 1,54 [IC : 1,27-1,87] (Smyth et coll., 2015).

Il est bien établi que la consommation chronique d'alcool à des niveaux élevés souvent décrite comme la consommation de plus de 6 et 4 verres standards par jour pour les hommes et les femmes, respectivement, induit des atteintes du système cardiovasculaire (Rehm et Roerecke, 2017). À ces niveaux de consommation, l'alcool affaiblit directement le muscle cardiaque, augmente la pression artérielle de manière dose-dépendante et perturbe le fonctionnement vasculaire (vasomotricité, stress oxydatif). Les épisodes de forte consommation ($\geq 6/\geq 4$ verres standards, hommes/femmes) même chez les personnes qui boivent en moyenne peu d'alcool augmentent le risque de maladie cardiaque ischémique, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de troubles du rythme cardiaque (Rehm et Roerecke, 2017).

De très nombreuses études de cohortes rapportent des courbes en J (en référence à la forme de la courbe) pour la relation entre la quantité d'alcool consommée et les maladies cardiovasculaires indiquant que les sujets qui ont de faibles niveaux de consommation d'alcool ont un taux de maladies cardiovasculaires moindre comparativement aux sujets qui sont abstinents ou qui consomment le plus, même chez les abstinents qui ont arrêté de boire pour des raisons médicales (Smyth et coll., 2015 ; Gémes et coll., 2016). Ces résultats ont été retrouvés dans des populations très différentes : hommes et femmes avec antécédents d'infarctus du myocarde, patients hypertendus, patients infectés par le VIH, populations de l'est de l'Asie ou du nord de l'Europe par exemple (Toma et coll., 2017). Les courbes en J sont retrouvées même après correction pour de nombreux facteurs : âge, sexe, consommation de tabac, ethnie, niveau d'éducation, revenus, comorbidités, activité physique, régime alimentaire, traitement médicamenteux (Smyth et coll., 2015). Des méta-analyses récentes rapportent un risque plus faible de maladies coronariennes (-30 %) et d'insuffisance cardiaque (-17 %) pour des consommations variables de 12 à 24 g d'éthanol (1,2 à 2,4 verres standards) par jour comparativement aux non-buveurs (Zhang et coll., 2014 ; Larsson et coll., 2015). Cette réduction du risque serait plus faible chez les femmes comparativement aux hommes (Zheng et coll., 2015). La courbe en J rapportée pour le risque d'ischémie cérébrovasculaire n'est cependant pas retrouvée dans deux autres grandes études épidémiologiques (Smyth et coll., 2015 ; O'Donnell et coll., 2016). Dans l'étude INTERSTROKE incluant les données de 32 pays, les OR pour l'AVC, l'AVC ischémique et l'AVC hémorragique associés avec les consommations d'alcool ≤ 14 verres par semaine pour les femmes et ≤ 21 verres par semaine pour les hommes sont respectivement de 1,14 [IC : 1,01-1,28], 1,07 [IC : 0,93-1,23] et 1,43 [IC : 1,17-1,74], comparativement aux non-buveurs ou aux anciens buveurs (O'Donnell et coll., 2016). Il faut noter que dans cette étude, la quantité d'éthanol par unité n'est pas précisée (10 g comme en France et dans les données de l'OMS ou 8 g en Angleterre). Pour des consommations plus élevées (> 14 verres par semaine pour les femmes et > 21 verres par semaine pour les hommes, les OR sont respectivement de 2,09 [IC : 1,64-2,67], 2,14 [IC : 1,62-2,82] et 2,44 [IC : 1,64-3,63], comparativement aux non-buveurs ou aux anciens buveurs (O'Donnell et coll., 2016). Un effet différentiel de l'alcool sur le risque d'AVC et le risque d'infarctus du myocarde viendrait du fait que l'alcool augmente la pression artérielle et l'hypertension jouerait un rôle plus important dans la survenue des AVC. Concernant le risque de fibrillation auriculaire, une étude a montré qu'il est augmenté de 5 % pour la consommation de 10 g (1 verre standard) d'alcool : 1,05 [IC : 1,01-1,09] (Larsson et coll., 2015). Une méta-analyse récente confirme cette augmentation du

risque de fibrillation auriculaire proportionnel à la consommation d'alcool : 1,08 [IC : 1,06-1,10], 1,17 [IC : 1,13-1,21], 1,26 [IC : 1,19-1,33], 1,36 [IC : 1,27-1,46], 1,47 [IC : 1,34-1,61], respectivement pour la consommation de 1, 2, 3, 4 ou 5 verres par jour (Mcmanus et coll., 2016). Même si des voies biologiques ont été suggérées comme impliquées dans les effets « protecteurs » de l'alcool, les liens de causalité n'ont jamais été démontrés et ces effets semblent surestimés (Rehm et Roerecke, 2017).

Plusieurs études récentes remettent en cause l'existence d'une réduction de risque de mortalité ou de maladie chez les buveurs présentant des faibles niveaux de consommation d'alcool comparativement aux abstinents vie-entière ou aux buveurs occasionnels (Knott et coll., 2015 ; Goulden, 2016 ; Stockwell et coll., 2016 ; Griswold et coll., 2018 ; Wood et coll., 2018). Ainsi, les effets « protecteurs » des faibles consommations d'alcool reposeraient sur des données erronées ayant abouti à des fausses croyances (Daube, 2015). Naimi et ses collaborateurs ont ainsi rapporté en 2015 que 27 (90 %) des 30 potentiels facteurs confondants de la maladie cardiaque coronarienne sont plus fréquents chez les abstinents que chez les buveurs présentant de faibles niveaux de consommation (Naimi et coll., 2005). Selon Fillmore et ses collaborateurs, l'abstinence vie-entière est définie strictement comme « zéro alcool » et n'inclut donc aucune consommation occasionnelle sur la vie-entière (même « rarement » ou « presque jamais ») (Fillmore et coll., 2007). Même ce type de consommation a été montré être largement sous déclaré (Stockwell et coll., 2014).

Parmi les premières critiques évoquées sur les résultats des études observationnelles rapportant les associations de type courbe en J entre maladie cardiovasculaire et consommation d'alcool, il y a les fameux « *sick-quitters* », personnes qui se sont arrêté de boire pour des raisons de santé. Cette théorie des « *sick-quitters* » a été proposée en 1988 (Shaper et coll., 1988). Inclure les « *sick-quitters* » dans le groupe de référence le rend artificiellement plus « malade » que le groupe de buveurs actifs ou celui des abstinents vie-entière et apporte de la confusion avec un effet de « protection » qui en fait un artéfact. Les abstinents vie-entière dans les pays riches s'apparentent souvent à un sous-groupe minoritaire qui diffère des buveurs sur beaucoup d'aspects (statut socio-économique, religion, régime nutritionnel) (Naimi et coll., 2005). Concernant les caractéristiques de style de vie, la possibilité d'une sur-représentation des buveurs en meilleure santé, plus résilients et des buveurs avec une consommation à faible risque dans les études de cohortes comparativement à la population générale, a été avancée (Naimi et coll., 2017). L'abstinence vie-entière est aussi difficilement mesurable dans les études épidémiologiques. Par exemple, dans une enquête américaine, 53 %

des personnes qui se sont déclarées abstinentes vie-entière, présentaient en fait une consommation d'alcool quelques années auparavant et certains avec des niveaux de consommation non négligeables (Rehm et coll., 2008). Les dernières études observationnelles qui ont pris en compte les « *sick-quitters* » montrent que les associations de type courbe en J sont maintenues même lorsque les « *sick-quitters* » sont exclus du groupe de référence (Shaper et coll., 1988 ; Larsson et coll., 2014 ; Roerecke et Rehm, 2014 ; Stockwell et coll., 2016). Ce qui est en contradiction avec une autre étude qui avait suggéré que l'exclusion des anciens buveurs et des buveurs occasionnels du groupe de référence constitué par les abstinents, fait disparaître l'association de type courbe en J (Fillmore et coll., 2007). Inversement, re-classifier les anciens buveurs comme des abstinents et donc les replacer dans le groupe des non-buveurs diminue le risque relatif chez les buveurs actifs (Makelä et coll., 2005). Ces données ont poussé certains auteurs à recommander d'inclure les anciens buveurs au groupe des buveurs actifs lorsque les buveurs sont comparés aux abstinents vie-entière et ont proposé que l'exclusion seule des anciens buveurs du groupe des abstinents ne suffisait pas (Liang et coll., 2013). Certains épidémiologistes recommandent quant à eux de prendre le groupe des buveurs occasionnels (< 1,30 g par jour, environ 1 verre par semaine) comme groupe de référence (Rehm et coll., 2008 ; Stockwell et coll., 2016). Une autre étude rapporte un risque réduit de mortalité liée à une maladie cardiovasculaire associé à la consommation d'alcool mais seulement lorsque les sujets ne présentaient pas de maladies chroniques (cardiovasculaires, cancers ou autres) au moment du recrutement (Bergmann et coll., 2013). Ces mêmes auteurs suggèrent ainsi que ces risques réduits sont largement dus à des biais de sélection, aux risques concurrents (par exemple le faible nombre de décès liés aux maladies coronariennes chez les femmes consommant le plus d'alcool car les décès sont liés à d'autres causes) ou encore à la mauvaise catégorisation des individus selon l'estimation de leur consommation d'alcool (Bergmann et coll., 2013). Les risques concurrents sont un problème dans les études de mortalité toute cause car le risque comparé de différentes maladies varie avec l'âge (la maladie coronarienne intervient habituellement plus tard dans la vie que les cancers ou les maladies du foie par exemple). Cela crée donc un biais dans les études de cohorte et donc particulièrement dans les cohortes plus âgées (Stockwell et Chikritzhs, 2013). Il est frappant de constater que ce biais de sélection dû à la mortalité prématurée, lorsqu'il est pris en considération chez les 20-49 ans et ajouté à la mortalité mesurée chez les plus de 50 ans, entraîne une augmentation des chiffres de mortalité liée à l'alcool de 86 % et de la perte des années de vie due à l'alcool de 250 % (Naimi et coll., 2019). Les auteurs de cette dernière étude américaine rapportent que dans leurs propres cohortes, l'âge moyen

lors du recrutement est d'au moins 50 ans (Naimi et coll., 2019). Il est important aussi de savoir que dans cette dernière étude, les auteurs n'ont pas intégré la mortalité jusqu'à l'âge de 19 ans car selon eux la mortalité est liée essentiellement à des causes particulières comme par exemple les accidents de la route liés à l'alcool et que les consommateurs d'alcool commencent en général à boire à partir de 20 ans.

Une méta-analyse récente sur plus de 4 millions de personnes a montré que lorsque les anciens buveurs sont exclus du groupe de référence, et lorsque les études sont contrôlées pour leur qualité, chez les sujets présentant un faible niveau de consommation d'alcool (1,3 à 24,9 g d'éthanol par jour soit moins de 2,5 verres standards par jour), aucune association de type courbe en J pouvant laisser croire à des effets « protecteurs », n'est obtenue (Stockwell et coll., 2016). Sur les 87 études retenues dans cette méta-analyse, 65 incluaient les anciens buveurs dans le groupe de référence des abstinents, 50 incluaient les buveurs occasionnels et seulement 13 étaient exemptes de ces biais de classification des abstinents. Cette dernière étude est une des rares à avoir analysé non seulement les facteurs confondants habituels mais à avoir aussi analysé l'influence du *design* des études. Elle montre assez clairement que la prise en compte de la plupart des facteurs de confusion (tabac, origine ethnique ou raciale, abstinents, valeurs aberrantes) explique sur le plan statistique la diminution du risque de mortalité chez les buveurs avec les faibles niveaux de consommation (voir figure 2.5). De la même manière, cette étude montre aussi que le *design* des études influence le risque et que, seules, les études de meilleure qualité ne montrent aucune réduction du risque (figure 2.5). Des auteurs ont cependant souligné que cette étude aurait exclu plusieurs études de qualité (Barrett-Connor et coll., 2016) et ont remis en cause la validité de la méta-analyse (Ding et Mukamal, 2017).

Ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude de cohorte basée sur dix populations différentes qui montre que lorsque le groupe de référence des non-buveurs exclut les anciens buveurs et que l'analyse est stratifiée sur l'âge, l'association de type courbe en J est maintenue seulement chez les femmes de plus de 65 ans (Knott et coll., 2015). Une autre étude récente réalisée en Espagne chez 3 045 individus de plus de 60 ans non institutionnalisés ne montre aucun effet protecteur des faibles niveaux de consommation d'alcool (selon les auteurs : consommation occasionnelle ($< 1,43$ g/j), légère ($\geq 1,43$ et < 20 g/j pour les hommes et $\geq 1,43$ et < 10 g/j pour les femmes), modérée (≥ 20 et < 40 g/j pour les hommes et ≥ 10 et < 20 g/j pour les femmes) ou forte/*binge* (≥ 40 g/j pour les hommes et ≥ 24 g/j pour les femmes) en contrôlant de nombreux facteurs de confusion dont le biais des abstinents et de causalité inverse (Ortolá et coll., 2019). Sans la prise en compte de la

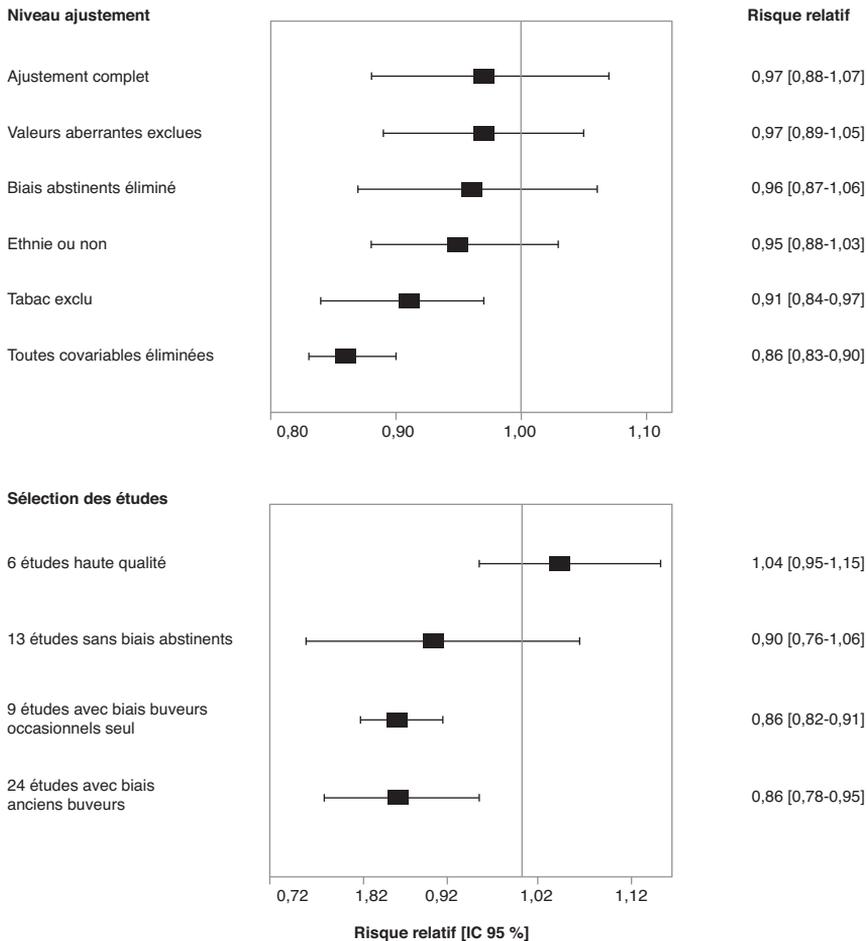


Figure 2.5 : En haut : estimation des risques relatifs de la mortalité toute cause chez les buveurs avec des faibles niveaux de consommation comparativement aux abstinentes vie-entière avec ou sans covariables dans 81 études. En bas : estimation des risques relatifs de la mortalité toute cause chez les buveurs avec des faibles niveaux de consommation comparativement aux abstinentes vie-entière après contrôle des caractéristiques des études par le choix des études (d'après Stockwell et coll., 2016)

différence de facteurs de risques cardiovasculaires entre les buveurs et les non-buveurs, il semble clair que les facteurs de confusion constituent un sérieux problème dans la méthodologie et les conclusions de telles études (Toma et coll., 2017). La plupart des facteurs de confusion ont de plus tendance à surestimer de potentiels effets « protecteurs ». Cet effet « protecteur » est invalidé par les études épidémiologiques génétiques, dites de randomisation mendélienne (voir *infra*). D'autres questions sont soulevées dans

les études comme la sous-estimation de la consommation d'alcool par les buveurs actifs et son impact sur l'estimation des risques (Butt et coll., 2011 ; Pflaum et coll., 2016), ou encore la vente d'alcool et la consommation d'alcool non enregistrée (Rehm et coll., 2014), la variation de la consommation d'alcool au cours de la vie (la consommation d'alcool vie-entière pourrait être un meilleur critère) (Britton et coll., 2015). La sous-déclaration de la consommation d'alcool est fréquemment rapportée dans les études (Feunekes et coll., 1999 ; Sommers et coll., 2000), comme par exemple celles sur l'hypertension (Klatsky et coll., 2006) ou les cancers (Klatsky et coll., 2014). D'ailleurs, concernant les cancers il a été suggéré qu'un risque de cancer accru dès les faibles niveaux de consommation d'alcool devrait être considéré lorsqu'on s'interroge sur la balance bénéfique/risque de la consommation d'alcool (Klatsky, 2015).

Consommation d'alcool et cancers

L'éthanol fait partie du groupe 1 des carcinogènes selon l'agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) de l'OMS. Les cancers liés à l'alcool ont un risque relatif d'incidence augmenté, en général modeste, à de faibles niveaux de consommation (Hamajima et coll., 2002 ; Corrao et coll., 2004 ; Allen et coll., 2009 ; Cao et coll., 2015 ; Romieu et coll., 2015). Les effets cancérigènes de l'alcool et son métabolite, l'acétaldéhyde, passent par différentes voies dont la modification du taux de certaines hormones par exemple (Shield et coll., 2013).

Le discours sur le risque de cancer dès les faibles niveaux de consommation d'alcool a évolué ces deux dernières décennies. En 2003, la 3^e édition de l'ECAC (*European Code Against Cancer*) déclarait « Si vous buvez de l'alcool, bière, vin ou spiritueux, limitez votre consommation à 2 verres/jour si vous êtes un homme et à 1 verre/jour si vous êtes une femme ». En 2015, l'IARC dans la 4^e édition de l'ECAC déclarait « si vous buvez de l'alcool, tout type de boisson alcoolisée, limitez votre consommation. Ne pas boire est la meilleure option pour prévenir le cancer ». Ainsi, l'IARC, le fonds de recherche mondial sur le cancer et l'institut américain de la recherche sur le cancer ont tous déclaré qu'il n'existe pas de niveau de consommation d'alcool sans risque pour la santé (Baan et coll., 2007 ; Miles, 2008 ; Secretan et coll., 2009 ; Latino-Martel et coll., 2011). Cette évolution a été prise en compte récemment dans les recommandations en Angleterre qui stipulent que toute consommation d'alcool peut être associée au risque de cancers et qu'il n'y aucune justification à consommer de l'alcool pour des raisons de santé (*Department of Health*, 2016).

L'alcool est généralement perçu comme une drogue moins dangereuse par le grand public particulièrement en termes de cancers, et ceci en dépit d'être directement lié à certains cancers : oropharynx, larynx, œsophage, colorectum (particulièrement chez les hommes), foie et conduit biliaire intra-hépatique et sein (Hill, 2003 ; IARC *Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2010 ; Bagnardi et coll., 2015 ; Shield et coll., 2018). D'autres cancers ont aussi été proposés comme ayant un risque augmenté avec la consommation d'alcool, notamment les cancers de la vésicule biliaire, l'estomac, le pancréas et la prostate alors que le risque de cancer du rein serait diminué (*World Cancer Research Fund*, 2015 ; Wozniak et coll., 2015 ; *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*, 2018). Même des faibles niveaux de consommation d'alcool (< 20 g/j soit 2 verres standards) ont été associés à un risque accru de cancer (Cao et coll., 2015).

Une étude récente en Angleterre montre que 19,5 % (40/205) des femmes interrogées identifient l'alcool comme un facteur de risque du cancer du sein, contre 48,5 % (16/33) des professionnels de santé interrogés (Sinclair et coll., 2019). Une autre enquête anglaise en 2015 sur 2 100 adultes montrait déjà que seuls 13 % des interrogés nommaient la consommation d'alcool comme facteur de risque des cancers (Buykx et coll., 2016). De manière intéressante, une étude visant à trouver des arguments pour améliorer la communication sur les risques de cancer associés à la consommation d'alcool, a mesuré le risque absolu de cancer lié à l'alcool en « équivalent cigarette » (Hydes et coll., 2019). Ainsi le risque absolu de cancer vie-entière chez les non-fumeurs consommant une bouteille de vin (80 g d'éthanol ou 8 verres standards) par semaine est de 1 % chez les hommes et 1,4 % chez les femmes. Les auteurs rapportent que le risque absolu de cancer lié à la consommation de 8 verres standards par semaine est équivalent à celui lié à 5 et 10 cigarettes par semaine chez les hommes et les femmes, respectivement (Hydes et coll., 2019). Le risque passe à 1,9 % chez les hommes et 3,6 % chez les femmes pour la consommation de 24 verres standards par semaine et il est alors équivalent à celui lié à 8 et 23 cigarettes par semaine chez les hommes et les femmes, respectivement.

Une étude récente a estimé les nouveaux cas de cancers attribuables à différents niveaux de consommation d'alcool en France en 2015 et a aussi mesuré l'impact d'une diminution de 10 % de la consommation d'alcool (Shield et coll., 2018). Dans cette étude, une période de latence de 10 ans a été choisie pour le délai entre l'exposition et le diagnostic. Cette étude montre qu'environ 8 % de tous les nouveaux cas de cancers sont liés à l'alcool et que la consommation à des niveaux faibles à modérés contribue particulièrement à ce fardeau sanitaire. Les niveaux de consommation d'alcool utilisés dans cette étude correspondent aux niveaux de risque de consommation

de l'OMS : faible (< 20 g/j pour les femmes et < 40 g/j pour les hommes), modéré (20 à < 40 g/j pour les femmes et 40 à < 60 g/j pour les hommes), fort (\geq 40 g/j pour les femmes et \geq 60 g/j pour les hommes). Les résultats montrent que 27 894 [IC 95 % : 24287-30996] ou 7,9 % de tous les nouveaux cas de cancers sont attribuables à l'alcool. Les cancers du sein, de la cavité orale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et colorectal contribuent le plus aux nouveaux cas de cancers attribuables à l'alcool. La plus grande proportion de cancers causés par l'alcool concerne l'œsophage et le foie. L'incidence des cancers attribuables à l'alcool est similaire entre hommes et femmes avec le cancer de l'œsophage qui présente la plus grande fraction attribuable à l'alcool (57,7 %). Même si les hommes consomment plus d'alcool que les femmes, l'incidence des cancers attribuables à l'alcool est similaire à cause du nombre important de nouveaux cas de cancers du sein. Chez les hommes, ce sont les cancers de la cavité orale et du pharynx qui sont les plus nombreux. Les niveaux de consommation d'alcool faible, modéré et fort sont responsables respectivement de 1,5, 1,3 et 4,4 % des nouveaux cas de cancers. Les anciens buveurs comptent pour 0,6 % des nouveaux cas de cancers.

Cette étude révèle que les niveaux de consommation faibles à modérés contribuent largement aux nouveaux cas de cancers en France en 2015 (figure 2.6). Les niveaux de consommation faibles à modérés contribuent largement aux nouveaux cas de cancers du sein alors que les niveaux de forte consommation contribuent au cancer du foie.

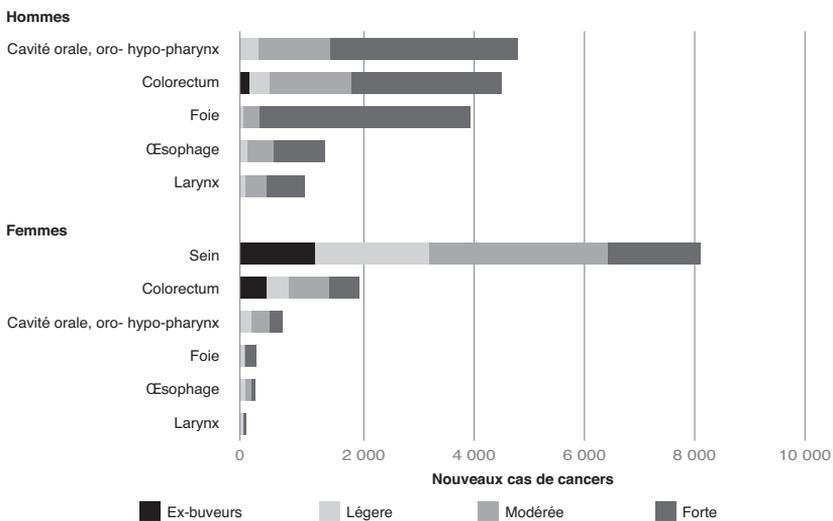


Figure 2.6 : Nouveaux cas de cancers en fonction du niveau de consommation chez les hommes et les femmes en 2015 (d'après Shield et coll., 2018)

Enfin, il est frappant de constater que la réduction de 10 % de la consommation d'alcool permettrait d'éviter 2 178 [IC 95 % : 1687-2601] nouveaux cancers en 2015 en France. Il faut rappeler que la France est un des États membres à avoir ratifié un des objectifs du plan d'action sur les maladies non transmissibles de l'OMS visant à diminuer la consommation d'alcool de 10 % (*World Health Organization*, 2013). Une autre étude, réalisée en Australie, suggère aussi que l'arrêt de la consommation d'alcool et la diminution brutale de la consommation d'alcool au niveau des repères de recommandations nationales concernant l'alcool sur 5 ans, permettraient respectivement d'éviter 4 % ou 2 % des cancers sur une période de 25 ans (Wilson et coll., 2019).

Une analyse poolée de 53 études avec 58 515 femmes présentant un cancer du sein a été une des premières à révéler que la consommation de faibles niveaux d'alcool est associée avec un risque augmenté de cancer du sein indépendamment de la consommation de tabac (Hamajima et coll., 2002). L'étude anglaise « un million de femmes » montre un excès d'incidence de 15 pour 1 000 cas de cancers à chaque augmentation d'un verre standard par jour, 11 pour 1 000 étant des cas de cancers du sein (Hydes et coll., 2019). Cette augmentation du risque de certains cancers due à la consommation de faibles niveaux d'alcool chez la femme est démontrée dans de nombreuses études, dont certaines précisent que le cancer du sein contribue fortement à cette augmentation (Cao et coll., 2015). En Angleterre, l'augmentation de la consommation d'alcool observée pendant la dernière décennie a été proposée comme un facteur déterminant dans l'augmentation de 30 % de l'incidence du cancer du sein (36 509 en 2003 *versus* 55 122 en 2015) (*Cancer Research UK* ; Hydes et coll., 2019).

Une méta-analyse d'études de cohortes (60 cohortes et 135 publications) s'est récemment intéressée à l'association entre les faibles, voire très faibles, niveaux de consommation et le risque de cancer (Choi et coll., 2018). Les résultats des précédentes études apparaissent comme contradictoires en fonction du type d'étude. En effet, alors que les méta-analyses des études cas-contrôles mettent en évidence une association entre faibles niveaux de consommation d'alcool et certains cancers, les méta-analyses d'études de cohortes ne retrouvent pas une telle association (oropharynx, larynx, œsophage, colorectum et foie), sauf pour le cancer du sein (Bagnardi et coll., 2013 ; Myung, 2016 ; Choi et coll., 2018). Concernant le cancer du sein, une revue récente rapporte que les méta-analyses montrent une association positive, non-linéaire (ou linéaire pour certaines études) et faible entre consommation d'alcool et risque de cancer du sein (Zakhari et Hoek, 2018). La prise en compte des « *sick-quitters* » a pour effet d'augmenter de manière importante le risque relatif de certains cancers (Zhao et coll., 2016).

L'étude de Choi et de ses collaborateurs (Choi et coll., 2018) a étudié le risque de différents cancers (incidence et mortalité) selon différents niveaux de consommation d'alcool : très faible ($\leq 0,5$ verre/j), léger (≤ 1 verre/j) et modéré (1 à 2 verres/j), en prenant 12,5 g d'éthanol par verre. Les principaux résultats de cette étude montrent que comparativement aux non-buveurs ou buveurs occasionnels, les très faibles ($\leq 0,5$ verre/j) et faibles (≤ 1 verre/j) niveaux de consommation d'alcool n'augmentent pas l'incidence de la plupart des cancers sauf pour le cancer du sein et chez les hommes le cancer colorectal qui est augmentée respectivement de 9 % (RR = 1,09 [IC 95 % : 1,06-1,12] et 6 % (RR = 1,06 [IC 95 % : 1,01-1,11]. À l'inverse, chez les hommes et les femmes, le faible niveau de consommation est associé de manière significative à une diminution de l'incidence du cancer du poumon et une tendance est observée avec le cancer de la thyroïde. La consommation de 1 à 2 verres standards par jour augmente de manière significative l'incidence du cancer colorectal chez les hommes et du cancer du sein alors qu'il réduit l'incidence du cancer du sang dans les deux sexes. Concernant la mortalité, cette étude ne permet pas de conclure car le nombre d'études incluses est insuffisant (Choi et coll., 2018). Cette étude met donc en lumière le fait que les faibles niveaux de consommation d'alcool peuvent à la fois augmenter ou diminuer le risque de certains cancers. Les auteurs suggèrent différents mécanismes potentiellement impliqués dans les effets de l'alcool avec notamment un effet sur les taux d'œstrogènes et de leurs récepteurs, les régulations épigénétiques, les mécanismes de réparation de l'ADN. Relativement à la diminution de l'incidence du cancer du poumon, un effet anti-inflammatoire des faibles niveaux de consommation est suggéré.

L'épidémiologie des cancers et des faibles niveaux de consommation d'alcool ne permet pas encore à l'heure actuelle de conclure définitivement sur l'existence d'un lien de causalité. Certains auteurs proposent par exemple d'implémenter les connaissances avec des nouvelles méthodologies telles que l'épidémiologie pathologique moléculaire qui tient compte des caractéristiques des tumeurs de chaque patient ainsi que des facteurs individuels et environnementaux, à l'instar de la médecine personnalisée (Zakhari et Hoek, 2018).

Risque de mortalité et faibles niveaux de consommation

Une étude parue en avril 2018 a suggéré un repère de faible risque lié à la consommation d'alcool équivalent à 10 verres standards (100 g d'éthanol) par semaine (Wood et coll., 2018). Cette analyse portait sur 599 912 buveurs actifs provenant de 83 études prospectives européennes sur les risques cardiovasculaires dans 19 pays. Cette étude portait sur des buveurs actifs sans antécédent

de pathologie cardiovasculaire. Les non-buveurs (ex-buveurs ou jamais buveurs) ont été exclus afin de limiter le risque de causalité inverse (des *sick-quitters* qui auraient arrêté de consommer pour des raisons de santé) ou des modifications d'effet non-mesuré (différences entre buveurs et abstinents vie-entière comme par exemple un changement de style de vie ou l'état de santé). Cette étude réalisée dans des pays riches ou développés a mis en place un suivi longitudinal d'au moins un an en corrigeant l'analyse pour la stabilité de la consommation d'alcool. Plus de la moitié de la population rapportait une consommation d'au moins 10 verres standards par semaine et 8,4 % plus de 35 verres standards par semaine. L'analyse principale présentait une excellente puissance statistique puisqu'elle a porté sur un total de 40 317 décès et 39 018 premiers incidents cardiovasculaires. Les résultats montrent une association positive curvilinéaire entre la consommation d'alcool et la mortalité prématurée. Le plus faible risque de mortalité prématurée est observé chez les sujets consommant 10 verres standards par semaine ou moins. Au-dessus de ce seuil, une augmentation du risque de mortalité d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronarienne (infarctus du myocarde exclu), d'insuffisance cardiaque, de maladie hypertensive mortelle et d'anévrisme aortique mortel est observée. L'élévation de la pression artérielle avec l'augmentation de la consommation d'alcool expliquerait, au moins en partie, l'augmentation des risques cardiovasculaires et notamment celui d'AVC. Cette étude montre un risque diminué d'infarctus du myocarde comme cela a été suggéré par d'autres auteurs (Leong et coll., 2014). Les auteurs associent cet effet sur l'infarctus du myocarde à l'augmentation du taux du HDL-cholestérol (lipoprotéine haute densité), cependant un lien de causalité n'est pas démontré par d'autres auteurs (Kaur et coll., 2014). Des analyses secondaires montrent que les anciens buveurs ($n = 29\,726$) et dans une moindre mesure les abstinents vie-entière ($n = 53\,851$) présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire et de mortalité toute cause comparativement aux individus avec les niveaux de consommation les plus élevés de la population. Cependant, les groupes comparés ici pourraient présenter des caractéristiques de santé (mesurées ou non mesurées) bien différentes (genre, catégorie ethnique ou raciale, niveau d'éducation, diabète). Les associations entre consommation d'alcool et toutes causes de mortalité étaient plus fortes chez les consommateurs de bière et de spiritueux comparativement aux consommateurs de vin. Le profil de consommation a aussi été étudié et les résultats montrent que les sujets qui rapportent un *binge drinking* ou qui concentrent leur consommation hebdomadaire sur deux occasions ou moins, présentent un niveau plus élevé de mortalité toutes causes comparativement aux buveurs consommant la même quantité d'alcool mais de manière plus régulière. Cependant, certains résultats sont à prendre avec précaution car ceux sur le type de boissons et la fréquence de consommation sont aussi liés à un statut tabagique et à un moindre niveau

socio-économique, suggérant ainsi de potentiels facteurs confondants qui ne sont pas toujours pris en compte. Les auteurs estiment aussi que la réduction de la consommation d'alcool (en dessous de 10 verres par semaine et sans compensation par la diminution des infarctus du myocarde) pourrait augmenter l'espérance de vie de deux années chez les buveurs de 40 ans. Les résultats de la présente étude sont plus robustes que ceux obtenus dans les pays pauvres ce qui nécessite donc de poursuivre les recherches.

Une autre étude publiée 4 mois plus tard en août 2018 consiste en une analyse systématique de l'étude 2016 du fardeau global des maladies (GBD ou *Global Burden Disease*) (Griswold et coll., 2018). Cette étude a analysé la consommation d'alcool, la mortalité attribuable à l'alcool et les années de vie en bonne santé perdues dans 195 pays et territoires entre 1990 et 2016 en prenant en compte le sexe et les individus âgés de 15 à 95 ans ainsi que les plus âgés. C'est une des études les plus importantes avec 694 bases de données de consommation d'alcool d'individus et de populations, comprenant 592 études prospectives et rétrospectives. La consommation d'alcool a été ajustée sur les ventes d'alcool et une méta-analyse a été réalisée sur les risques relatifs de 23 conditions de santé associés à la consommation d'alcool. L'étude s'est intéressée à quantifier le niveau de consommation d'alcool pour lequel un risque minimal global est observé pour la santé des individus. La prévalence des buveurs actifs a été considérée comme la consommation d'au moins un verre standard l'année précédente et l'abstinence comme l'absence de toute consommation l'année écoulée. La prévalence des buveurs actifs variait considérablement entre les pays avec une prévalence plus élevée pour les pays avec un haut index sociodémographique (développement, niveau d'éducation, fertilité, revenus) : 72 % des femmes et 83 % des hommes (*versus* 8,9 % des femmes et 20 % des hommes dans les pays avec un index sociodémographique faible à modéré). La différence entre hommes et femmes concernant la prévalence des buveurs actifs variait aussi de manière importante (de très faible à très élevée) entre les pays. La consommation quotidienne d'alcool variait de manière importante entre les pays : 1,9 [IC 95 % : 1,3-2,7] et 2,9 [IC 95 % : 2,0-4,1] verres standards chez les femmes et les hommes, respectivement, dans les pays à haut index sociodémographique.

Les résultats montrent que l'alcool occupe le 7^e rang du classement des facteurs de risque à la fois de mortalité et d'années de vie en bonne santé perdues avec 2,2 % [IC 95 % : 1,5-3,0] de la mortalité ajustée sur l'âge chez les femmes et 6,8 % [IC 95 % : 5,8-8,0] de la mortalité ajustée sur l'âge chez les hommes. Chez les 15-49 ans, l'alcool est le premier facteur de risque en 2016 avec 3,8 % [IC 95 % : 3,2-4,3] de la mortalité attribuable chez les femmes et 12,2 % [IC 95 % : 10,8-13,6] de la mortalité attribuable chez les hommes.

de 2,3 % [IC 95 % : 2,0-2,6] et 8,9 % [IC 95 % : 7,8-9,9], respectivement chez les femmes et les hommes. Chez les plus de 50 ans, les cancers représentent la majeure partie des décès attribuables à l'alcool, constituant 27,1 % [IC 95 % : 21,2-33,3] et 18,9 % [IC 95 % : 15,3-22,6] de la mortalité chez les femmes et les hommes, respectivement. Dans les pays à faible index socio-démographique, la première cause du fardeau sanitaire est la tuberculose suivie de la cirrhose et d'autres maladies chroniques du foie. Les relations entre niveau de consommation d'alcool et risque relatif de certaines pathologies montrent une courbe en J pour la maladie cardiaque ischémique mais pas pour les autres pathologies (cancer du sein, diabète, cancer de la bouche et tuberculose) où le risque relatif augmente de manière continue (fonction monotone croissante). Ainsi le risque relatif minimum est de 0,86 [IC : 0,80-0,96] pour les hommes et de 0,82 [IC : 0,72-0,95] pour les femmes, observé pour une consommation de 0,83 verre standard par jour pour les hommes et 0,92 verre standard par jour pour les femmes. On peut constater que ce risque minimum est observé à des niveaux de consommation bien inférieurs aux nouveaux repères de consommation (à faible risque).

Cette étude arrive à la conclusion que le niveau de consommation d'alcool pour lequel le risque de dommages est minimal est de zéro verre standard par jour [IC : 0,0-0,08] (figure 2.7).

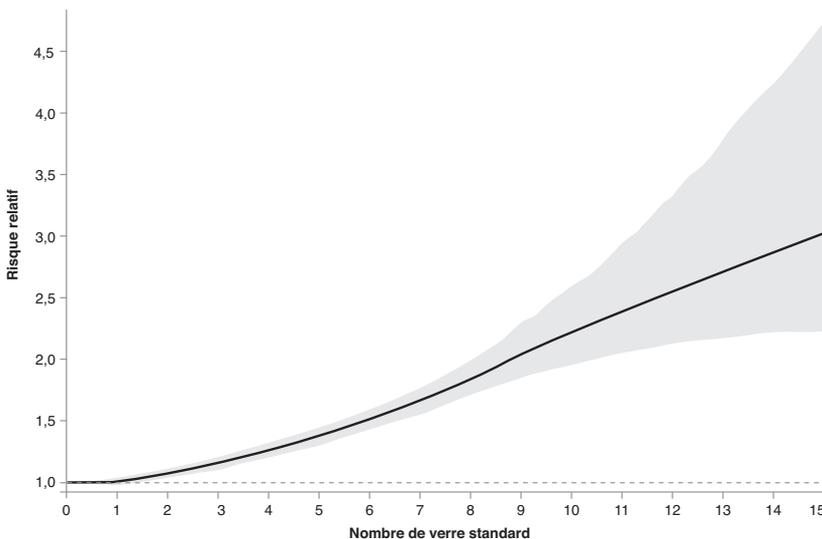


Figure 2.7 : Risque relatif d'années de vie en bonne santé perdues (ajustement sur l'âge) en fonction de la consommation quotidienne d'alcool en 2016 et pour les deux sexes (d'après Griswold et coll., 2018)

La consommation d'alcool est exprimée en nombre de verre standard (10 g d'éthanol pur par verre).

Les auteurs concluent aussi que globalement la consommation d'alcool, quel que soit le niveau de consommation, a des effets néfastes sur la santé des différentes populations étudiées. Même si un risque réduit est observé à des faibles niveaux de consommation pour la maladie cardiaque ischémique et le diabète chez les femmes, il est largement compensé lorsque l'on considère le risque global, particulièrement à cause de la forte association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer, blessures et maladies transmissibles. Ces données vont dans le sens des nouveaux repères de consommation qui mettent aussi en lumière que « toute consommation peut comporter un risque pour sa santé ». Cette étude souligne le fait qu'il est important que les pays à faible index sociodémographique maintiennent ou développent des politiques publiques fortes en ce qui concerne l'alcool. Elle souligne aussi l'importance de revisiter les politiques publiques sur l'alcool et les programmes de prévention ainsi que de considérer des recommandations sur l'abstinence. Il faut aussi considérer les différentes limites de cette étude avec notamment l'estimation de la consommation (production d'alcool illicite ou non enregistrée), le profil de consommation des individus considéré comme stable, l'estimation de la mortalité routière liée à l'alcool ou celle induite par des violences liées à l'alcool qui n'est pas connue dans tous les pays, la consommation des moins de 15 ans qui n'a pas été estimée et enfin des maladies non prises en compte comme les démences et le psoriasis. Ces limites ont pour effet de sous-estimer les risques sanitaires et le fardeau global attribuable à l'alcool. La comparaison d'un grand nombre de pays peut aussi conduire à des résultats largement influencés par des facteurs sociaux et culturels. La mortalité toutes-causes (ou totale) n'ayant pas été mesurée ne permettrait pas de conclure « qu'il n'y a pas de niveau de consommation d'alcool qui améliore la santé » (Di Castelnuovo et coll., 2019). Ce dernier point est important car il soulève la problématique du meilleur critère de jugement à utiliser dans ce type d'analyse qui vise à déterminer les effets de la consommation d'alcool sur la santé. Le lien entre consommation d'alcool et santé pourrait dépendre du critère utilisé entre mortalité ou morbidité (maladies spécifiques) et il semble que davantage d'études utilisant la morbidité soient nécessaires afin d'avoir une estimation plus pertinente du fardeau total des dommages sanitaires liés à l'alcool (Shield et Rehm, 2019). Certains auteurs défendent l'idée que la mortalité toutes causes est le meilleur critère à utiliser même s'il s'agit souvent de la combinaison de nombreuses études épidémiologiques dont on ne peut jamais totalement exclure la présence de facteurs de confusion et de biais (Di Castelnuovo et coll., 2006 ; Costanzo et coll., 2019). Il faut aussi considérer le fait que la relation entre niveau de consommation d'alcool et la mortalité toute cause est difficilement démontrable dans des méta-analyses d'études de cohortes (Rehm, 2019). En

effet cette relation dépend de la distribution des causes de décès dans une société et les cohortes ne sont pas sélectionnées pour être, et ne sont jamais, représentatives de la population générale (absence des sans-abris, des personnes incarcérées ou encore des personnes placées en institution par exemple), car elles sont sélectionnées principalement pour minimiser le taux d'abandon (les perdus de vue) (Rehm, 2019). C'est un point important car cela implique que les méta-analyses d'études sur l'usage d'alcool et la mortalité toute cause donneront des courbes non-représentatives de la population générale et ceci pour n'importe quel pays. Il faudrait combiner toutes les courbes de risque spécifique pour chaque cause sous forme de moyenne pondérée et se faisant les courbes de risque s'aplatissent ou les courbes en J disparaissent complètement notamment en ce qui concerne les causes cardiovasculaires de décès (Rehm, 2019). Cela s'observe dans la dernière publication GBD 2016 ou leur combinaison des fonctions de risque, incluant le potentiel effet «protecteur» de la maladie cardiaque ischémique est contrebalancé par les effets délétères de l'alcool, donnant ainsi une courbe «plate» pour les niveaux de consommation d'alcool moyens les plus faibles (Griswold et coll., 2018).

Avancées des connaissances grâce à de nouvelles méthodologies

De très nombreuses recherches ont concerné l'analyse du risque de mortalité « toutes causes » dû à la consommation d'alcool en étudiant des cohortes particulières, des enquêtes ou des méta-analyses de ces études (Holman et coll., 1996 ; Gmel et coll., 2002). Certaines études et notamment celles sur la mortalité « toutes causes » qui ont conclu à un risque minimum avec de faibles niveaux de consommation d'alcool étaient limitées par la faible taille des populations étudiées, le faible niveau de contrôle des facteurs de confusion et le mauvais choix du groupe de référence pour calculer les risques relatifs. Des études très récentes qui ont utilisé des méthodologies comme la randomisation mendélienne, les études de combinaison de cohortes (*pooling cohort studies*) et les méta-analyses « multivariées-ajustées », ne démontrent pas de risque minimum sur la mortalité toutes causes ou celle liée aux pathologies cardiovasculaires (Holmes et coll., 2014 ; Knott et coll., 2015 ; Stockwell et coll., 2016).

Randomisation mendélienne

Des études récentes ont utilisé la randomisation mendélienne (RM) comme nouvelle approche pour rechercher le lien entre consommation d'alcool et santé et plus particulièrement avec les maladies cardiovasculaires (Holmes et coll., 2014 ; Millwood et coll., 2019).

La science de l'épidémiologie observationnelle utilisée pour détecter des associations entre la consommation d'alcool et la maladie souffre de l'existence de facteurs de confusion qui peuvent contribuer à la génération de données erronées et difficilement reproductibles qui viennent parasiter l'état des connaissances. Ces deux dernières décennies la littérature sur le sujet montre que de nombreux essais contrôlés randomisés n'ont pas retrouvé les données des études épidémiologiques observationnelles alors qu'ils testaient la même hypothèse. Les facteurs de confusion les plus fréquents sont la causalité inverse (où la maladie influence l'apparente exposition et non l'inverse) et les biais de sélection (par exemple un recrutement de sujets hospitalisés qui ne serait pas représentatif de la population générale). Par exemple concernant l'alcool, les individus avec des symptômes à un stade précoce d'une maladie cardiovasculaire pourraient réduire leur consommation et dans cette situation la consommation d'alcool pourrait apparaître comme un facteur protecteur contre cette maladie cardiovasculaire. Cette causalité inverse peut aussi être observée dans le cas de biais de déclaration lorsque l'individu a connaissance de sa pathologie. Un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire pourrait minimiser sa consommation d'alcool puisqu'il lui aurait déjà été conseillé de diminuer sa consommation d'alcool.

Une limite importante des études épidémiologiques sur l'alcool consiste en l'incertitude de la consommation (c'est-à-dire l'exposition). Les profils de consommation sont variables et la consommation d'alcool peut être largement sous-déclarée voire sous-estimée.

Une approche alternative réside dans les expériences de randomisation mendélienne (RM) qui sont basées sur la loi de Mendel d'arrangement indépendant c'est-à-dire que chaque trait est hérité de manière indépendante des autres traits à la génération suivante. Les individus héritent donc des allèles et des polymorphismes (variants) génétiques de chaque parent de manière aléatoire. Si des polymorphismes spécifiques présentent une association forte avec une exposition particulière, les individus peuvent donc être considérés comme ayant été « randomisés » à la naissance vis-à-vis de cette exposition d'intérêt. Dans la RM, la ségrégation aléatoire des allèles (gènes) permet de les diviser en groupes indépendants témoin et exposé, les facteurs de confusion se distribuant de manière égale entre les deux groupes. Cette expérience

naturelle de RM est similaire à celle des essais contrôlés randomisés qui nécessitent une randomisation des individus dans des groupes témoin et exposé et en faisant cela, les facteurs de confusion sont considérés comme étant distribués de manière identique entre les groupes (Gupta et coll., 2017). L'utilisation de la RM permet d'éviter le problème des facteurs confondants non-mesurés et des erreurs de mesure de la recherche épidémiologique où les expériences contrôlées comme les essais contrôlés randomisés ne sont pas réalisables. En effet, les données de la RM ne sont pas affectées par les facteurs de confusion ou des biais tels que le statut socio-économique ou la causalité inverse car les variables mesurées au niveau par exemple biologiques ou cliniques ne peuvent pas modifier la génétique des individus. Dans la RM, les gènes servent de variables instrumentales pour des facteurs environnementaux modifiables (par exemple la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac) et permettent de détecter le lien de causalité avec la maladie étudiée (figure 2.8). Même si en général c'est un trait (ou endophénotype) de la maladie qui est pris en compte dans la RM, il faut noter la limite potentiellement due au fait que l'usage d'alcool et la consommation à risque d'alcool sont liés à l'intervention de nombreux gènes et présentent donc une origine polygénique.

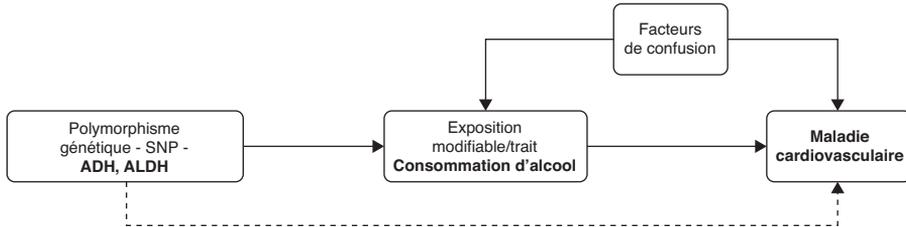


Figure 2.8 : Schéma de la randomisation mendélienne montrant la relation causale (indiquée par une flèche) entre un variant génétique (variable instrumentale), l'exposition modifiable/trait, la maladie étudiée et les potentiels facteurs de confusion

L'absence de flèche entre le variant génétique et les facteurs de confusion indique l'absence d'effet causal direct. L'association directe entre le variant génétique et l'exposition modifiable et la maladie d'intérêt est recherchée dans une expérience de randomisation mendélienne. L'exemple du comportement de consommation d'alcool (exposition modifiable) et de la maladie cardiovasculaire est illustré où les variants des gènes codant l'ADH et l'ALDH influençant le métabolisme de l'alcool et de l'acétaldéhyde, agissent sur le comportement de consommation d'alcool.

La variable instrumentale génétique sert d'indicateur d'exposition modifiable ou de trait d'intérêt dans la RM et joue donc un rôle particulièrement crucial. Elle doit donc être associée de manière certaine et robuste à l'exposition modifiable ou le trait et être indépendante des facteurs de confusion non-observés qui influencent l'exposition ou la maladie. Elle doit être associée avec la maladie seulement *via* l'exposition étudiée, et chaque variable

génétique a un effet causal unique (monotonie). Cette monotonie peut ne pas être respectée en cas d'interaction gène-environnement qui entraînerait une différence d'expression génique en fonction d'une différence environnementale. D'autres facteurs comme la stratification de population (ancêtres génétiques différents entre les différents sous-groupes d'une population), le déséquilibre de liaison (corrélation entre allèles) et la pléiotropie (un gène et plusieurs phénotypes) peuvent aussi produire des estimations biaisées. Les gènes ne sont pas associés à une large étendue de facteurs comportementaux et socio-culturels, ils peuvent donc servir d'indicateurs d'exposition modifiable environnementale car moins sujets aux facteurs de confusion en comparaison avec la mesure directe des expositions. De plus, la détermination du génotype est aléatoire (randomisée) et prend place à la conception ce qui permet d'éviter le biais de causalité inverse, c'est-à-dire que l'état de santé (maladie) influence l'exposition plutôt que l'inverse. La direction de la causalité entre deux facteurs est difficilement identifiable dans les études d'association et sa détermination est plus facile dans les expériences de RM qui aident à détecter de manière non biaisée des effets de causalité. Au total, les variants génétiques offrent des instruments non-biaisés qui peuvent être utilisés comme indicateurs d'exposition environnementale pour étudier leur relation de causalité avec la maladie d'intérêt. Le terme d'épidémiologie causale a donc été proposé et la RM s'étoffe maintenant d'une approche à deux étapes avec la prise en compte de facteurs épigénétiques. Dans la hiérarchie des niveaux de preuve, la RM se situe entre les études observationnelles et les essais contrôlés randomisés. Il faut aussi considérer les limites de ces nouvelles approches (Gupta et coll., 2017).

L'alcool est oxydé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'acétaldéhyde est lui-même oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). La moitié des japonais est hétérozygote ou homozygote pour un variant nul de l'ALDH2 et le pic de concentration sanguine de l'acétaldéhyde après avoir consommé de l'alcool est respectivement 18 fois et 5 fois plus élevé chez les homozygotes du variant nul et chez les hétérozygotes comparativement aux individus homozygotes ne portant pas la mutation (Enomoto et coll., 1991). Cette mutation rend la consommation d'alcool déplaisante par l'induction entre autres d'un flush facial (bouffée vasomotrice), des palpitations et une somnolence. Le génotype est responsable d'une très grande différence de la consommation d'alcool (Takagi et coll., 2002). Cependant, deux facteurs, l'âge et l'usage de la cigarette, dont on pourrait attendre qu'ils constituent des facteurs de confusion dans des études d'associations observationnelles classiques entre alcool et maladie, ne sont pas liés au génotype en dépit d'une forte association du génotype avec la consommation d'alcool. En conséquence, on s'attendrait à ce que le génotype

ALDH2 influence les maladies connues pour être liées à la consommation d'alcool. Comme preuve de concept, une étude a montré que l'homozygotie du variant nul ALDH2, associée à une faible consommation d'alcool, est en effet liée à un risque réduit de cirrhose hépatique (Chao et coll., 1994).

Une étude a suggéré que la consommation d'alcool augmente le risque de cancer de l'œsophage et l'importance de son rôle a été remis en question (Memik, 2003). Une méta-analyse a démontré que les sujets homozygotes pour le variant nul ALDH2, qui consomment beaucoup moins d'alcool, ont un risque beaucoup plus réduit de présenter un cancer de l'œsophage (Lewis, 2005). En effet cette réduction du risque est proche de celle prédite par l'effet du génotype sur la consommation d'alcool sur le risque de cancer de l'œsophage dans une méta-analyse d'études observationnelles (Gutjahr et coll., 2001). De manière très intéressante, il est frappant de constater que le risque de cancer de l'œsophage est plus élevé chez les hétérozygotes qui boivent plutôt moins d'alcool que les homozygotes du variant fonctionnel. Ces données suggèrent que la consommation d'alcool influence le risque de cancer de l'œsophage par l'augmentation du taux d'acétaldéhyde. L'augmentation du risque parmi les hétérozygotes est seulement visible chez ceux qui boivent de l'alcool mais qui le métabolisent inefficacement, et présentent donc des taux élevés d'acétaldéhyde circulant. Cet exemple met en lumière que l'alcool est un facteur de risque modifiable de l'environnement dans le cancer de l'œsophage et que l'effet de l'alcool est relayé par la production d'acétaldéhyde.

En 2014, Holmes et ses collaborateurs (Holmes et coll., 2014) ont utilisé le variant rs1229984 du gène codant l'ADH1B, enzyme principale dans le métabolisme de l'alcool (Edenberg, 2007), comme outil pour rechercher un lien de causalité entre la consommation d'alcool et les maladies cardiovasculaires. Les porteurs de la mutation (allèle A) présentent un flush facial suite à la consommation d'alcool, des plus faibles niveaux de consommation d'alcool et d'alcoolémie (Yokoyama et coll., 2014), ainsi qu'un risque réduit d'alcoolodépendance chez les adolescents (Bierut et coll., 2012) et les adultes (MacGregor et coll., 2009 ; Bierut et coll., 2012). Cet instrument génétique a déjà été choisi dans des études sur le rôle de la consommation d'alcool dans l'hypertension et différents cancers (Kato et coll., 2011 ; Drogan et coll., 2012 ; Lawlor et coll., 2013). Cette étude de RM est une méta-analyse de 56 études épidémiologiques comprenant 261 991 sujets d'origine européenne dont 202 559 cas de maladie coronarienne et 10 164 cas d'accident vasculaire cérébral. Dans cette étude, les sujets porteurs de l'allèle A consomment moins d'alcool par semaine (-17,2 % [IC 95 % : 15,6-18,9]), ont moins d'épisodes de *binge drinking* (OR²³ = 0,78 [IC 95 % : 0,73-0,84]) et plus de jours d'abstinence (OR = 1,27 [IC 95 % :

23. OR pour Odds Ratio

1,21-1,34]) que les sujets ne portant pas l'allèle A. Les porteurs de l'allèle A ont aussi une pression artérielle systolique inférieure, des taux d'interleukine-6, un tour de taille et un indice de masse corporelle réduits. Les résultats montrent que les porteurs de l'allèle A présentent moins de maladies coronariennes (OR = 0,90 [IC 95 % : 0,84-0,96]). L'effet protecteur de la mutation est retrouvé dans les différentes catégories de niveau de consommation d'alcool (0, > 0- < 5,5, \geq 5,5-16, \geq 16 unités par semaine). Les porteurs de l'allèle A présentent aussi moins d'AVC ischémiques (OR = 0,83 [IC 95 % : 0,72-0,95]), mais pas de différence concernant l'ensemble des différents types d'AVC. Les auteurs concluent que chez les porteurs de la mutation du gène codant ADH1, les non-buveurs et la réduction de la consommation chez les buveurs (même chez ceux qui boivent le moins) le risque de maladie coronarienne et d'AVC ischémique est réduit. Les auteurs suggèrent que la réduction de la consommation d'alcool est bénéfique du point de vue cardiovasculaire même chez ceux qui boivent le moins. Ces résultats ne vont donc pas dans le sens d'un effet protecteur de faibles niveaux de consommation d'alcool.

Ce variant génétique a aussi été utilisé dans des études explorant le lien de causalité entre la consommation d'alcool et la mortalité ou la démence. Une étude australienne sur la mortalité a ainsi utilisé une cohorte de 3 496 hommes âgés de 70 à 89 ans dont 225 étaient porteurs de la mutation ADH1B rs1229984 ayant consommé ou non de l'alcool (jamais, précédemment, \leq 2 verres (soit 20 g d'éthanol pur) par jour, 2 à 4 verres par jour, 4 à 6 verres par jour, > 6 verres par jour) (Almeida et coll., 2017). Les porteurs de la mutation consommaient moins d'alcool que les non-porteurs. Les résultats de l'étude montrent une augmentation du risque de mortalité avec les niveaux croissants de consommation d'alcool suggérant ainsi un lien de causalité. Cette étude n'a pas démontré de diminution de la mortalité avec une consommation d'alcool faible à modérée. Concernant les démences, plusieurs études n'ont pas démontré de lien de causalité entre la consommation d'alcool prédite génétiquement et le risque d'atteintes cognitives (Almeida et coll., 2014 ; Kumari et coll., 2014 ; Larsson et coll., 2017).

Plus récemment, une étude (Millwood et coll., 2019) de RM sur 161 498 participants recrutés dans 10 territoires de Chine a génotypé deux variants communs dans les populations asiatiques de l'est avec le rs122994-ADH1B et le rs671-ALDH2. Les sujets ont été suivis pendant 10 ans notamment pour les maladies cardiovasculaires (AVC ischémique, hémorragie intracérébrale et infarctus du myocarde). Les risques relatifs associant incidence des pathologies et la consommation d'alcool rapportée (épidémiologie classique) ou celle prédite d'après le génotype (épidémiologie génétique ou RM) ont été calculés en effectuant une stratification selon la région afin de contrôler

les variations de prévalence des maladies et des consommations d'alcool prédites par le génotype. Les différents génotypes (en combinant les 2 variants soit 9 génotypes différents) et les 10 régions de Chine permettent de définir 6 catégories de consommation d'alcool : 4, 18, 34, 78, 130 et 256 g par semaine. La classification des individus dépend donc ici de leur génotype et de leur région et non de leur consommation d'alcool. Différents profils de consommateurs ont été considérés l'année précédant le recrutement : les ex-buveurs (aucune consommation ou consommation occasionnelle mais avec une consommation d'alcool la plupart des semaines avant le recrutement), les non-buveurs (pas d'alcool consommé et jamais de consommation la plupart des semaines), les buveurs occasionnels (usage occasionnel et jamais de consommation la plupart des semaines) et les buveurs actifs (usage d'alcool la plupart des semaines).

Dans cette étude, 33 % des hommes (69 897/21 0205) ont rapporté une consommation d'alcool la plupart des semaines, principalement de spiritueux comparativement à seulement 2 % des femmes (6 245/302 510). Les données ont été ajustées pour le territoire, l'âge, le niveau d'éducation, les revenus et la consommation de tabac. Parmi les hommes, l'épidémiologie conventionnelle montre des associations de type courbe en U entre la consommation d'alcool rapportée et l'incidence de l'AVC ischémique, l'hémorragie cérébrale et l'infarctus du myocarde. Les hommes déclarant consommer environ 10 verres standards par semaine (1 à 2 verres par jour) présentent un risque réduit comparativement aux non-buveurs ou à ceux consommant plus d'alcool. De manière très frappante, l'analyse basée sur les consommations d'alcool prédites par le génotype ne conduit pas du tout à des relations selon des courbes en U mais plutôt des relations linéaires. Les consommations prédites varient entre 4 et 256 g par semaine, soit entre zéro et environ 4 verres standards par jour. L'alcool augmente la pression artérielle (d'environ 5 mmHg) et le taux de cholestérol HDL. L'alcool augmente le risque d'AVC (de 27 % pour l'AVC ischémique et 58 % pour l'hémorragie intracérébrale) et dans la présente étude l'alcool n'influence pas le risque d'infarctus du myocarde. Ainsi, pour l'AVC ischémique et l'hémorragie intracérébrale, les risques relatifs étaient respectivement de 1,27 [IC 95 % : 1,13-1,43] et de 1,58 [IC 95 % : 1,36-1,84] pour la consommation de 28 verres standards par semaine (40 g par jour) alors qu'aucune association n'a été trouvée pour le risque d'infarctus du myocarde 0,96 [IC 95 % : 0,78-1,18]. Les données génétiques révèlent que l'alcool est responsable d'environ 8 % des AVC ischémiques et 16 % des hémorragies intracérébrales. Les deux types d'analyse (épidémiologique classique et génétique) montrent une association positive robuste avec la pression artérielle systolique. Aucun résultat significatif n'a été obtenu chez les femmes pour lesquelles la taille de l'échantillon était

faible. Les auteurs concluent que la RM permet de démontrer qu'il n'y a pas de rôle protecteur d'un faible niveau de consommation d'alcool vis-à-vis du risque d'AVC. Sur la figure suivante (figure 2.9) est montré à titre d'exemple le résultat concernant le risque d'AVC (tous types) en fonction des deux types d'analyse.

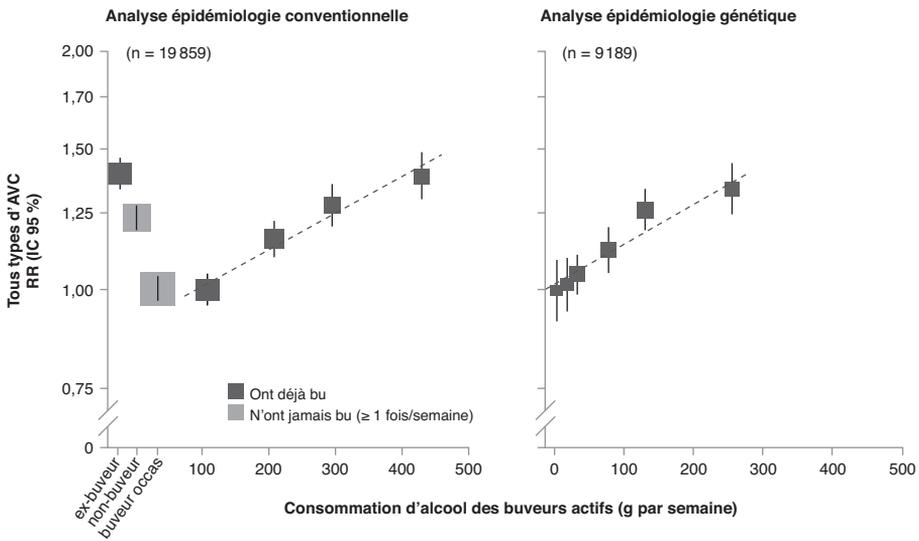


Figure 2.9 : Association de l'incidence des AVC (tous types) avec la consommation d'alcool selon le type d'analyse épidémiologique classique ou génétique (randomisation mendélienne) (d'après Millwood et coll., 2019)

RR : risque relatif. La catégorie avec la plus faible moyenne de consommation d'alcool constitue le groupe de référence (RR = 1).

Les résultats obtenus dans cette étude sur l'augmentation du risque d'AVC avec l'augmentation de la consommation d'alcool ainsi que les résultats sur l'infarctus du myocarde sont en accord avec ceux d'une méta-analyse récente (Wood et coll., 2018).

Certaines limites dans cette étude sont à prendre en considération comme le fait que la population étudiée ici consomme majoritairement des spiritueux et avec un profil de consommation non précisé mais qui s'apparenterait plus au *binge drinking*. Les niveaux de consommation très différents entre les régions peuvent suggérer des différences également en termes de conditions sociales, environnementales et de style de vie. Il faut aussi garder à l'esprit que des individus porteurs de mutations qui limiteraient leur consommation d'alcool peuvent consommer en dépit des effets négatifs induits par l'ingestion d'alcool, en d'autres termes les mutations génétiques expliquent

seulement une certaine part du niveau et du profil de consommation (Gmel, 2017), et toute variable instrumentale est limitée par sa puissance explicative.

Même si certaines limites sont à considérer, il est remarquable de constater que l'analyse basée sur des facteurs génétiques qui prédisposent à la consommation d'alcool, fait disparaître un potentiel effet protecteur de l'alcool, même si la consommation d'alcool est largement influencée par des facteurs culturels et environnementaux. Au total, le plus faible risque d'AVC observé chez les buveurs occasionnels comparativement aux non-buveurs ou aux ex-buveurs qui est suggéré par les analyses épidémiologiques conventionnelles reflète le biais de causalité inverse ou l'existence de facteurs de confusion et cette diminution du risque « s'évapore » avec une analyse d'épidémiologie génétique.

Nouveaux repères de consommation d'alcool en France

Le risque de mortalité lié à des faibles niveaux de consommation d'alcool est toujours un sujet de recherche d'actualité qui suscite de nombreuses controverses. Plusieurs études récentes se sont intéressées à la détermination de l'impact des faibles niveaux de consommation sur la mortalité globale ou celle liée à une pathologie particulière. De nombreux travaux, eux aussi récents, ont concerné les problèmes méthodologiques des études. De nouvelles méthodologies comme l'épidémiologie génétique ou randomisation mendélienne viennent nous éclairer sur le lien de causalité entre les faibles niveaux de consommation d'alcool et le risque de mortalité.

Cet impact des faibles niveaux de consommation revêt une importance capitale pour estimer le fardeau global des maladies (Gakidou et coll., 2017), le développement des politiques publiques de lutte contre les maladies liées à l'alcool (Babor et coll., 2010) et enfin l'établissement des recommandations nationales sur les repères de consommation (Stockwell et Room, 2012).

La Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca) et la Direction générale de la santé (DGS) ont mandaté Santé publique France et l'Institut national du cancer pour produire un avis d'experts sur les repères de consommation d'alcool (Ducimetiere, 2017) (voir la communication « Propositions d'évolution du discours public concernant les repères de consommation d'alcool en France »).

Cet avis d'experts a été publié en mai 2017. Dans cet avis d'experts, le risque absolu de mortalité a été calculé en fonction des différents niveaux de consommation. Il s'agit d'une modélisation de la mortalité « vie-entière »

(15-74 ans) attribuable à la consommation d'alcool visant à déterminer un risque « faible » ou « acceptable » (proportion de décès faible) en fonction du niveau de consommation (consommation alors considérée comme à faible risque). Cette modélisation se base sur une quantité d'alcool consommée quotidiennement et tous les jours tout au long de la vie (consommation d'alcool stable tout au long de la vie) et sur des risques eux aussi vie-entière. La distribution de la consommation n'a pas été prise en compte et les non-buveurs ont été pris comme groupe de référence (chiffres du Baromètre santé). Une subtilité a été introduite dans cet avis où il est question non pas de seuil mais plutôt de repère évitant ainsi l'écueil de seuil au-dessous duquel il n'existerait aucun risque. Les résultats de cette modélisation ont conduit à choisir un risque « faible » ou « acceptable » compris entre 1 % et 1‰. Le risque de 1 % est atteint dès la consommation de 15 g/j (1,5 verre standard) chez les femmes et 25 g/j (2,5 verres standards) chez les hommes. Cet avis d'experts recommande au final de ne pas dépasser 10 verres standards par semaine et 2 verres standards par jour, soit au moins 2 jours sans consommation dans la semaine. Cette nouvelle recommandation ne fait plus de distinction en fonction du sexe afin de simplifier la communication. Ces nouveaux repères mettent en lumière la nécessité d'évoquer maintenant l'idée d'une consommation à faible risque et non plus l'idée de consommation « avec modération » qui n'est pas assez précise relativement au fait que toute consommation pourrait comporter un risque pour la santé. Les anglais ont fait évoluer leurs recommandations sur l'alcool en 2016 en choisissant un risque absolu de mortalité de 1 % et en arrivant au repère de 11 verres par semaine (Burton et Sheron, 2018).

Conclusion

Au total, des nouvelles données et des nouvelles méthodologies appliquées à l'étude de l'association entre consommation d'alcool et risques pour la santé ont fait avancer l'état des connaissances notamment sur les faibles niveaux de consommation d'alcool. Il ne semble plus tenable en 2020 de mettre en avant de potentiels effets « protecteurs » de l'alcool car lorsque les risques sur la santé sont appréciés de manière globale, ces effets sont très largement compensés par les effets délétères de l'alcool. La consommation d'alcool est associée avec l'augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein et le risque existe à des doses aussi faibles que 10 g d'éthanol pur, soit un verre, par jour. Les nouvelles données sur les risques encourus dès les faibles niveaux de consommation d'alcool ont poussé plusieurs pays, dont la France, à revoir leurs recommandations et à fixer des « repères » acceptables et crédibles scientifiquement. Il est frappant de constater que les résultats

des études scientifiques convergent vers ce repère des dix verres standards par semaine et deux verres standards par jour et que dans le même temps les recommandations de différents pays vont aussi dans le même sens. Même si de potentiels effets « protecteurs » existaient, ils seraient obtenus pour des consommations ne dépassant pas les nouveaux repères de consommation. Enfin, de nombreux experts s'accordent et recommandent de ne pas conseiller d'initier une consommation d'alcool même faible à des fins d'amélioration de la santé chez des non-buveurs. Les nouvelles données sur les effets des faibles niveaux de consommation doivent nous interpeller sur la nécessité de renforcer les messages d'information, de sensibilisation et de prévention. La réduction de la consommation d'alcool même lorsque les niveaux sont déjà faibles à modérés permettrait d'éviter un nombre non négligeable de décès et l'incidence de certaines pathologies. Des actions d'abstinence du type « *Dry January* » en Angleterre et « Tournée Minérale » en Belgique rencontrent un grand succès et sont l'occasion non seulement de réduire les effets de l'alcool sur la santé des populations mais aussi d'interpeller les individus sur leur propre consommation. La France s'est engagée à réduire de 10 % la consommation d'alcool et les études montrent que cet objectif permettrait une fois atteint de réduire significativement la morbidité et la mortalité liées à l'alcool.

RÉFÉRENCES

- Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, *et al.* Binge drinking and the risk of liver events: a population-based cohort study. *Liver Int* 2017 ; 37 : 1373-81.
- Allen NE, Beral V, Casabonne D, *et al.* Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 296-305.
- Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, *et al.* Excessive alcohol consumption increases mortality in later life: a genetic analysis of the health in men cohort study. *Addict Biol* 2017 ; 22 : 570-8.
- Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, *et al.* Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: a mendelian randomization study. *Neurology* 2014 ; 82 : 1038-44.
- Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, *et al.* Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015 ; 62 : 1061-7.
- Baan R, Straif K, Grosse Y, *et al.* Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007 ; 8 : 292-3.
- Babor TF, Caetano R, Casswell S, *et al.* *Alcohol: no ordinary commodity. Research and public policy.* Oxford : Oxford University Press, 2010.

- Bagnardi V, Rota M, Botteri E, *et al.* Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015 ; 112 : 580-93.
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E, *et al.* Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 301-8.
- Barrett-Connor E, Gaetano G de, Djoussé L, *et al.* Comments on moderate alcohol consumption and mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016 ; 77 : 834-6.
- Becker U. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1025-9.
- Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the dionysos study. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 531-7.
- Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, *et al.* The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Int J Epidemiol* 2013 ; 42 : 1772-90.
- Bierut LJ, Goate AM, Breslau N, *et al.* ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry. *Mol Psychiatry* 2012 ; 17 : 445-50.
- Bonaldi C, Hill C. La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. *Bull Épidémiol Hebd* 2019 ; 5-6 : 98-107.
- Britton A, Ben-Shlomo Y, Benzeval M, *et al.* Life course trajectories of alcohol consumption in the United Kingdom using longitudinal data from nine cohort studies. *BMC Medicine* 2015 ; 13 : 47.
- Burton R, Sheron N. No level of alcohol consumption improves health. *Lancet* 2018 ; 392 : 987-8.
- Butt P, Beirness D, Gliksman L, *et al.* *Alcohol and health in Canada: a summary of evidence and guidelines for low-risk drinking.* Ottawa : Canadian Centre on Substance Abuse, 2011.
- Buykx P, Li J, Gavens L, *et al.* Public awareness of the link between alcohol and cancer in England in 2015: a population-based survey. *BMC Public Health* 2016 ; 16 : 1194.
- Cancer Research UK. *Breast cancer statistics for the UK.* London, 2020.
- Cao Y, Willett WC, Rimm EB, *et al.* Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ* 2015 ; 351 : h4238.
- Chao YC, Liou SR, Chung YY, *et al.* Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in chinese patients. *Hepatology* 1994 ; 19 : 360-6.
- Chikritzhs T, Stockwell T, Naimi T, *et al.* Has the leaning tower of presumed health benefits from moderate alcohol use finally collapsed? *Addiction* 2015 ; 110 : 726-7.
- Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light alcohol drinking and risk of cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Cancer Res Treat* 2018 ; 50 : 474-48.

Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, *et al.* A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004 ; 38 : 613-9.

Costanzo S, Gaetano G de, Di Castelnuovo A, *et al.* Moderate alcohol consumption and lower total mortality risk: justified doubts or established facts? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019 ; 29 : 1003-8.

Daube M. Alcohol's evaporating health benefits. *BMJ (online)* 2015 ; 350 : h407.

Department of Health. *How to keep health risks from drinking alcohol to a low level: public consultation on proposed new guidelines.* Dublin : Institute of Public Health, 2016.

Dervaux A, Laqueille X. Le traitement par thiamine (vitamine B1) dans l'alcoolodépendance. *Presse Med* 2017 ; 46 : 165-71.

Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, *et al.* Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 2437-45.

Di Castelnuovo AF, Costanzo S, Gaetano G de. Alcohol and the global burden of disease. *Lancet* 2019 ; 393 : 2389.

Ding EL, Mukamal KJ. Robustness of the J-shaped association of alcohol with coronary heart disease risk. *J Stud Alcohol Drugs* 2017 ; 78 : 389-91.

Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, *et al.* Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015 ; 8 : 422-7.

Drogan D, Sheldrick AJ, Schütze M, *et al.* Alcohol consumption, genetic variants in alcohol dehydrogenases, and risk of cardiovascular diseases: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2012 ; 7 : e32176.

Ducimetière P. *Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France.* Saint-Maurice : Santé Publique France, 2017.

EASL Clinical Practice Guidelines. Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018 ; 69 : 154-81.

Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health* : 2007 ; 30 : 5-13.

Enomoto N, Takase S, Yasuhara M, *et al.* Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res* 1991 ; 15 : 141-4.

Ettinger PO, Wu CF, La Cruz C de, *et al.* Arrhythmias and the Holiday Heart: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978 ; 95 : 555-62.

Ezzati M, Hoorn VS, Lopez AD, *et al.* Comparative quantification of mortality and burden of disease attributable to selected risk factors. In : Lopez AD, *et al.* (eds). *Global burden of disease and risk factors.* Washington (DC) : The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2006.

Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart* 2004 ; 90 : 107-11.

Feunekes GIJ, van't Veer P, van Staveren WA, *et al.* Alcohol intake assessment: the sober facts. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150 : 105-12.

Fillmore KM, Roizen R, Farrell M, *et al.* Wartime Paris, cirrhosis mortality, and the ceteris paribus assumption. *J Stud Alcohol* 2002 ; 63 : 436-46.

Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, *et al.* Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies. *Ann Epidemiol* 2007 ; 17 (5 suppl) : S16-23.

Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017 ; 390 : 1345-422.

Gémes K, Janszky I, Laugsand LE, *et al.* Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway. *J Intern Med* 2016 ; 279 : 365-75.

Gmel G. Beneficial effects of moderate alcohol use—a case for Occam's razor? *Addiction* 2017 ; 112 : 215-7.

Gmel G, Gutjahr E, Rehm J. How stable is the risk curve between alcohol and all-cause mortality and what factors influence the shape? A precision-weighted hierarchical meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2002 ; 18 : 631-42.

Goulden R. Moderate Alcohol consumption is not associated with reduced all-cause mortality. *Am J Med* 2016 ; 129 : 180-6.

Griswold MG. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018 ; 392 : 1015-35.

Guerin S, Laplanche A, Dunant A, *et al.* Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health* 2013 ; 23 : 588-93.

Gupta V, Walia GK, Sachdeva MP. Mendelian randomization: an approach for exploring causal relations in epidemiology. *Public Health* 2017 ; 145 : 113-9.

Gutjahr E, Gmel G, Rehm J. Relation between average alcohol consumption and disease: an overview. *Eur Addict Res* 2001 ; 7 : 117-27.

Hamajima N, Hirose K, Tajima K, *et al.* Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 1234-45.

Hange D, Sigurdsson JA, Björkelund C, *et al.* A 32-year longitudinal study of alcohol consumption in Swedish women: reduced risk of myocardial infarction but increased risk of cancer. *Scand J Prim Health Care* 2015 ; 33 : 153-62.

Hill C. Alcool et risque de cancer. *Gérontologie et Société* 2003 ; 26 (n° 105) : 59.

Holman CDAJ, English DR, Milne E, *et al.* Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. *Med J Aust* 1996 ; 164 : 141-5.

Holmes VM, Dale CE, Zuccolo L, *et al.* Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014 ; 349 : g4164.

Hydes TJ, Burton R, Inskip H, *et al.* A comparison of gender-linked population cancer risks between alcohol and tobacco: how many cigarettes are there in a bottle of wine? *BMC Public Health* 2019 ; 19 : 316.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Alcohol consumption and ethyl carbamate*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Geneva : World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2010.

Iilomaki J, Jokanovic N, Tan ECK, *et al.* Alcohol consumption, dementia and cognitive decline: an overview of systematic reviews. *Curr Clin Pharmacol* 2015 ; 10 : 204-12.

Jones L, Bellis MA, Dan D, *et al.* *Alcohol-attributable fractions for england: alcohol-attributable mortality and hospital admissions*. Liverpool : North West Public Health Observatory, 2008.

Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 531-8.

Kaur N, Pandey A, Negi H, *et al.* Effect of HDL-raising drugs on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-regression. *PLoS One* 2014 ; 9 : e94585.

Klatsky AL, Li Y, Tran HN, *et al.* Alcohol intake, beverage choice, and cancer: a cohort study in a large kaiser permanente population. *Perm J* 2015 ; 19 : 28-34.

Klatsky AL, Udaltsova N, Li Y, *et al.* Moderate alcohol intake and cancer: the role of underreporting. *Cancer Causes Control* 2014 ; 25 : 693-9.

Klatsky AL, Gunderson EP, Kipp H, *et al.* Higher prevalence of systemic hypertension among moderate alcohol drinkers: an exploration of the role of underreporting. *J Stud Alcohol* 2006 ; 67 : 421-8.

Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, *et al.* All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. *BMJ* 2015 ; 350 : h384.

Kumari M, Holmes VM, Dale CE, *et al.* Alcohol consumption and cognitive performance: a Mendelian randomization study. *Addiction* 2014 ; 109 : 1462-71.

Larsson SC, Traylor M, Malik R, *et al.* Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ* 2017 : j5375.

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail* 2015 ; 17 : 367-73.

Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 64 : 281-9.

Latino-Martel P, Arwidson P, Ancellin R, *et al.* Alcohol consumption and cancer risk: revisiting guidelines for sensible drinking. *CMAJ* 2011 ; 183 : 1861-5.

Lawlor DA, Nordestgaard BG, Benn M, *et al.* Exploring causal associations between alcohol and coronary heart disease risk factors: findings from a Mendelian

randomization study in the Copenhagen general population study. *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 2519-28.

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

Leon DA, Chenet L, Shkolnikov VM, *et al.* Huge variation in Russian mortality rates 1984-94: artefact, alcohol, or what? *Lancet* 1997 ; 350 : 383-8.

Leong DP, Smyth A, Teo KK, *et al.* Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk. *Circulation* 2014 ; 130 : 390-8.

Lewis SJ. Alcohol, ALDH2, and esophageal cancer: a meta-analysis which illustrates the potentials and limitations of a Mendelian randomization approach. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005 ; 14 : 1967-71.

Liang W, Chikritzhs T, Mendelson JE. The association between alcohol exposure and self-reported health status: the effect of separating former and current drinkers. *PLoS One* 2013 ; 8 : e55881.

Liu Y, Mitsuhashi T, Yamakawa M, *et al.* Alcohol consumption and incident dementia in older Japanese adults: the Okayama study. *Geriatr Gerontol Int* 2019 ; 19 : 740-6.

MacGregor S, Lind PA, Bucholz KK, *et al.* Associations of ADH and ALDH2 gene variation with self report alcohol reactions, consumption and dependence: an integrated analysis. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 580-93.

Makelä P, Paljärvi T, Poikolainen K. Heavy and nonheavy drinking occasions, all-cause and cardiovascular mortality and hospitalizations: a follow-up study in a population with a low consumption level. *J Stud Alcohol* 2005 ; 66 : 722-8.

Masson S, Emmerson I, Henderson E, *et al.* Clinical but not histological factors predict long-term prognosis in patients with histologically advanced non-decompensated alcoholic liver disease. *Liver Int* 2014 ; 34 : 235-42.

Mcmanus DD, Yin X, Gladstone R, *et al.* Alcohol consumption, left atrial diameter, and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016 ; 5 : e004060.

Memik F. Alcohol and esophageal cancer, is there an exaggerated accusation? *Hepato-gastroenterology* 2003 ; 50 : 1953-5.

Miles L. The new WCRF/AICR report – Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. *Nutrition Bulletin* 2008 ; 33 : 26-32.

Millwood IY, Walters RG, Mei XW, *et al.* Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019 ; 393 : 1831-42.

Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, *et al.* Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Circulation* 2016 ; 133 : 979-87.

Myung SK. Erroneous conclusions about the association between light alcohol drinking and the risk of cancer: comments on Bagnardi *et al.*'s meta-analysis. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 2139.

Naassila M. Alcohol: un impact sur la santé, même à faibles doses. *Bull Épidémiol Hebd* 2019 ; 10-11 : 176-7.

Naimi TS, Stadtmueller LA, Chikritzhs T, *et al.* Alcohol, age, and mortality: estimating selection bias due to premature death. *J Stud Alcohol Drugs* 2019 ; 80 : 63-8.

Naimi TS, Stockwell T, Zhao J, *et al.* Selection biases in observational studies affect associations between moderate alcohol consumption and mortality. *Addiction* 2017 ; 112 : 207-14.

Naimi TS, Xuan Z, Brown DW, *et al.* Confounding and studies of moderate alcohol consumption: the case of drinking frequency and implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction* 2013 ; 108 : 1534-43.

Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, *et al.* Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *Am J Prev Med* 2005 ; 28 : 369-73.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter* 2004 ; 3 : 3.

Nemtsov VA. Alcohol-related human losses in Russia in the 1980s and 1990s. *Addiction* 2002 ; 97 : 1413-25.

Neufeld M, Rehm J. Alcohol consumption and mortality in Russia since 2000: are there any changes following the alcohol policy changes starting in 2006? *Alcohol Alcoholism* 2013 ; 48 : 222-30.

O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016 ; 388 : 761-75.

Ortola R, Garcia-Esquinas E, Lopez-Garcia E, *et al.* Alcohol consumption and all-cause mortality in older adults in Spain: an analysis accounting for the main methodological issues. *Addiction* 2019 ; 114 : 59-68.

Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. *Bull Épidémiol Hebd* 2015 ; 24-25 : 440-9.

Pflaum T, Hausler T, Baumung C, *et al.* Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. *Arch Toxicol* 2016 ; 90 : 2349-67.

Piazza-Gardner AK, Gaffud TJB, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health* 2013 ; 17 : 133-46.

Pun VC, Lin H, Kim JH, *et al.* Impacts of alcohol duty reductions on cardiovascular mortality among elderly Chinese: a 10-year time series analysis. *J Epidemiol Community Health* 2013 ; 67 : 514-8.

Purnell C, Gao S, Callahan CM, *et al.* Cardiovascular risk factors and incident alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009 ; 23 : 1-10.

Rehm J, Hasan OSM, Black SE, *et al.* Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther* 2019 ; 11 : 1.

- Rehm J. Why the relationship between level of alcohol-use and all-cause mortality cannot be addressed with meta-analyses of cohort studies. *Drug Alcohol Rev* 2019 ; 38 : 3-4.
- Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends Cardiovasc Med* 2017 ; 27 : 534-8.
- Rehm J, Kailasapillai S, Larsen E, *et al.* A systematic review of the epidemiology of unrecorded alcohol consumption and the chemical composition of unrecorded alcohol. *Addiction* 2014 ; 109 : 880-93.
- Rehm J, Samokhvalov VA, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 160-8.
- Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, *et al.* Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010a ; 29 : 437-45.
- Rehm J, Baliunas D, Borges GLG, *et al.* The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010b ; 105 : 817-43.
- Rehm J, Irving H, Ye Y, *et al.* Are lifetime abstainers the best control group in alcohol epidemiology? On the stability and validity of reported lifetime abstinence. *Am J Epidemiol* 2008 ; 168 : 866-71.
- Rehm J, Room R, Monteiro M, *et al.* Alcohol as a risk factor for global burden of disease. *Eur Addict Res* 2003a ; 9 : 157-64.
- Rehm J, Room R, Graham K, *et al.* The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction* 2003b ; 98 : 1209-28.
- Renaud S, Lorgeril M de. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992 ; 339 : 1523-26.
- Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Medicine* 2014 ; 12 : 182.
- Romieu I, Scoccianti C, Chajes V, *et al.* Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 1921-30.
- Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, *et al.* Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ* 2018 ; 362 : k2927.
- Schwartz N, Nishri D, Chin Cheong S, *et al.* Is there an association between trends in alcohol consumption and cancer mortality? Findings from a multicountry analysis. *Eur J Cancer Prev* 2019 ; 28 : 45-53.
- Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, *et al.* Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Publ Health* 2018 ; 3 : E124-32.

- Schwarzinger M, Baillot S, Yazdanpanah Y, *et al.* Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008–2013: a nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 454-61.
- Secretan B, Straif K, Baan R, *et al.* A review of human carcinogens. Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 1033-4.
- Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, *et al.* Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018 ; 4 : 16.
- Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and mortality in british men: explaining the u-shaped curve. *Lancet* 1988 ; 332 : 1267-73.
- Shield KD, Rehm J. Commentary on Costanzo *et al.* (2019): the need for secondary analyses of prospective cohort studies-creating a better understanding of alcohol consumption and hospitalization. *Addiction* 2019 ; 114 : 651-2.
- Shield KD, Marant Micallef C, Hill C, *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to different levels of alcohol consumption. *Addiction* 2018 ; 113 : 247-56.
- Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res* 2014 ; 35 : 155-71.
- Shirpoor A. Ethanol and the cardiovascular system: friend or enemy? *Alcohol Clin Exp Res* 2018 ; 42 : 244-7.
- Simpson RF, Hermon C, Liu B, *et al.* Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK million women study. *Lancet Public Health* 2019 ; 4 : E41-8.
- Sinclair J, McCann M, Sheldon E, *et al.* The acceptability of addressing alcohol consumption as a modifiable risk factor for breast cancer: a mixed method study within breast screening services and symptomatic breast clinics. *BMJ Open* 2019 ; 9 : e027371.
- Sipila P, Rose RJ, Kaprio J. Drinking and mortality: long-term follow-up of drinking-discordant twin pairs. *Addiction* 2016 ; 111 : 245-54.
- Smyth A, Teo KK, Rangarajan S, *et al.* Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: a prospective cohort study. *Lancet* 2015 ; 386 : 1945-54.
- Sommers MS, Dyehouse JM, Howe SR, *et al.* Validity of self-reported alcohol consumption in nondependent drinkers with unintentional injuries. *Alcohol Clin Exp Res* 2000 ; 24 : 1406-13.
- Stockwell T, Zhao J, Panwar S, *et al.* Do moderate drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016 ; 77 : 185-98.
- Stockwell T, Zhao J, Macdonald S. Who under-reports their alcohol consumption in telephone surveys and by how much? An application of the yesterday method in a national Canadian substance use survey. *Addiction* 2014 ; 109 : 1657-66.
- Stockwell T, Chikritzhs T. Commentary: another serious challenge to the hypothesis that moderate drinking is good for health? *Int J Epidemiol* 2013 ; 42 : 1792-4.

- Stockwell T, Room R. Constructing and responding to low-risk drinking guidelines: conceptualisation, evidence and reception. *Drug Alcohol Rev* 2012 ; 31 : 121-5.
- Takagi S, Iwai N, Yamauchi R, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for myocardial infarction in Japanese men. *Hypertens Res* 2002 ; 25 : 677-81.
- Toma A, Pare G, Leong DP. Alcohol and cardiovascular disease: how much is too much? *Curr Atheroscler Rep* 2017 ; 19 : 1-7.
- Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, *et al.* Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 2017 ; 357 : j2353.
- Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, *et al.* Alcohol and Alzheimer's disease-does alcohol dependence contribute to beta-amyloid deposition, neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease? *Alcohol Alcohol* 2017 ; 52 : 151-8.
- Verbaten MN. Chronic effects of low to moderate alcohol consumption on structural and functional properties of the brain: beneficial or not? *Hum Psychopharmacol* 2009 ; 24 : 199-205.
- Wadman M. NIH pulls the plug on controversial alcohol trial. *Science* 2018. doi:10.1126/science.aau4964.
- Whitman IR, Pletcher MJ, Vittinghoff E, *et al.* Perceptions, information sources, and behavior regarding alcohol and heart health. *Am J Cardiol* 2015 ; 116 : 642-6.
- Wilson LF, Baade PD, Green AC, *et al.* The impact of reducing alcohol consumption in Australia: an estimate of the proportion of potentially avoidable cancers 2013–2037. *Int J Cancer* 2019 ; 145 : 2944-53.
- Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, *et al.* Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018 ; 391 : 1513-23.
- World Cancer Research Fund. *Diet, nutrition, physical activity and gallbladder cancer*. Continuous Update Project, 2015.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective*. Continuous Update Project Expert Report, 2018.
- World Health Organisation. *Global status report on alcohol and health 2014*. *Global status report on alcohol*. Geneva : WHO, 2014 : 1-392.
- World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva : WHO, 2018.
- World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013-2020*. Geneva : WHO, 2013.
- Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, *et al.* Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 1953-66.
- Xu W, Wang H, Wan Y, *et al.* Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017 ; 32 : 31-42.

Yokoyama A, Yokoyama T, Mizukami T, *et al.* Blood ethanol levels of nonabstinent Japanese alcoholic men in the morning after drinking and their ADH1B and ALDH2 genotypes. *Alcohol Alcoholism* 2014 ; 49 : 31-7.

Zakhari S, Hoek JB. Epidemiology of moderate alcohol consumption and breast cancer: association or causation? *Cancers* 2018 ; 10 : 349.

Zhang C, Qin YY, Chen Q, *et al.* Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol* 2014 ; 174 : 669-77.

Zhao J, Stockwell T, Roemer A, *et al.* Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016 ; 16 : 845.

Zheng YL, Lian F, Shi Q, *et al.* Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health* 2015 ; 15 : 773.