Cardioprotection et consommation alcoolique : entre biais et réalité

J.L. SCHLIENGER
Service de Médecine Interne et Nutrition,
CHU Hautepierre, STRASBOURG.

> Le vin est défendu, car tout dépend de qui le boit,
> Et aussi de sa qualité et de la compagnie du buveur.

Objet de plaisir et de discours, le vin peut-il prétendre être un auxiliaire de la prévention cardiovasculaire ? Les médecins, plutôt habitués à panser les méfaits de l'alcool, ont quelque mal à prendre en compte les évidences épidémiologiques qui n'ont cessé de prôner depuis près de trois décennies les bénéfices d'une consommation modeste et régulière de vin selon un modèle bien français. Les fait sont là, la moindre morbimortalité globale des consommateurs modérés par rapport aux abstinents est établie par des études épidémiologiques d'envergure, parfois à leur corps défendant.

Les faits sont encore plus éclatants dans le domaine de la mortalité cardiovasculaire où ils ont donné naissance au vrai-faux concept du *French Paradox*. Qu'elles soient écologiques, cas témoins, transversales ou longitudinales, la plupart sinon la totalité des études s'accordent à décrire à quelques iotas près la même relation favorable entre consommation alcoolique et mortalité cardiovasculaire, et ce jusqu'à une consommation véritablement scandaleuse de l'ordre de 6 verres d'alcool par jour, soit 60 g/j, bien évidemment médicalement inacceptable.

Une méta-analyse conclut à un effet coronaroprotecteur quelle que soit la nature du breuvage ingéré [1]. La manière de boire est plus importante. La consommation quotidienne d'un à deux verres d'une boisson alcoolique quelconque est associée à une réduction de la mortalité totale et cardiocérébrovasculaire et le vin n'a pas le monopole du cœur. C'est l'effet "éthanol" qui semble déterminant. Pourtant, aucun lien de causalité n'a pu être démontré et ne le sera vraisemblablement jamais pour la bonne raison qu'une étude d'intervention, oméga de l'épidémiologie, ne paraît pas raisonnablement envisageable.

QUELS MECANISMES ENVISAGER ?

Un fait épidémiologique n'est rien sans explication. Plusieurs mécanismes argumentés par des études in vitro et in vivo ont été invoqués [2].

A faible dose, la consommation d'alcool est associée à une augmentation du cholestérol HDL de l'ordre de 10 à 25 % avec une élévation nette de la sous-fraction HDL3, la plus protectrice. L'alcool stimule la synthèse d'apo AI et d'apo II et accroît l'activité de la paraoxonase qui est l'un des éléments clés de l'action antioxydante des HDL vis-à-vis des lipoprotéines LDL. Il existe de surcroît une relation inverse entre la consommation d'alcool et la concentration de LDL-cholestérol. D'ailleurs, le sevrage est suivi d'une augmentation du LDL-cholestérol et de la Lp(a) chez les consommateurs excessifs. Si l'effet hypertriglycéridémiant est net en cas de consommation excessive, il est variable et plutôt insignifiant en cas de consommation modérée.

L'effet antioxydant du vin rouge sur le LDL est bien démontré expérimentalement. Il est supérieur à celui du tocophérol, mais il reste à en définir la pertinence in vivo.

Les effets bénéfiques sur la coagulation s'exercent sur l'agrégation plaquettaire, le fibrinogène, les facteurs fibrinolytiques, l'activation du plasminogène tissulaire et le PAI-1. Expérimentalement, l'agrégabilité plaquettaire diminue après 5 semaines de consommation de faibles quantités de boissons alcoolisées par des abstinents. La consommation de 10 g d'alcool est associée à une diminution du fibrinogène d'environ 1 % et il existe une relation positive entre la consommation d'alcool et le taux plasmatique de l'activateur tissulaire du plasminogène. L'ingestion d'alcool détermine une activation de la fibrinolyse susceptible de prévenir le pic matinal des infarctus du myocarde.

L'ensemble de ces effets peut être interprété au bénéfice de la prévention cardio- et cérébrovasculaire. Il n'empêche que l'alcool possède des effets délétères s'exprimant même chez les

consommateurs modérés selon leur susceptibilité individuelle. Il est tachycardisant et vasopresseur, augmente la concentration d'homocystéine, favorise les accidents cérébrovasculaires hémorragiques, accroît le risque de cancer du sein et, surtout, risque d'aboutir à une consommation addictive et à la dépendance. Toutes raisons pour ne pas se faire prosélytes d'une consommation modérée et régulière chez les abstinents.

Ces considérations qui s'adossent à la notion du "bien-boire" complémentaire de celle du "bien-manger" ne clôturent pas le débat. Preuve en est un article un tantinet iconoclaste qui affirme à partir des données d'une population randomisée que la cardioprotection des boissons alcooliques n'est qu'illusion et apparence en raison de facteurs confondants. En effet après ajustement sur 30 facteurs associés aux maladies cardiovasculaires plus ou moins ésotériques dont, par exemple, la souscription à une assurance santé, la vaccination antigrippale (!) ou le dépistage du cancer colorectal… et quelques autres plus classiques, il semblerait que les non consommateurs accumulent davantage de facteurs de risques (27 sur les 30 retenus dans cette étude) que les consommateurs. La cardioprotection de l'alcool ne serait donc basée que sur des biais méthodologiques [3]. Un commentaire de cet article paru dans le *Lancet* ne fait pas dans le détail et renvoie tout le monde dos à dos, considérant qu'une consommation faible est de peu d'utilité sur le plan cardiovasculaire, mais non dénuée de risques, et qu'une consommation modérée ou élevée est efficace en termes de cardioprévention, mais nocive sur le plan de la santé en général [2].

Alors que faire ? Le mot de la fin vient peut-être d'une étude danoise montrant que ceux qui interrompent leur consommation alcoolique usuelle voient leur risque cardiovasculaire s'élever [5]. Pas de fumée sans feu. Ne dit-on pas en levant son verre : "A votre bonne santé" ? ■

POINTS FORTS

- **Les relations entre alcool et santé sont sulfureuses.**
- **L'existence d'une cardioprotection par une consommation régulière et modérée vient d'être remise en question par une équipe du CDC au prétexte de biais méthodologiques dans la plupart des études épidémiologiques à l'origine du concept de "bien-boire".**
- **Pour l'heure les convictions et les preuves épidémiologiques restent**

Bibliographie

1. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease : a meta-analysis. *Addiction*, 2000 ; 95 : 1505-23.

2. Jackson R, Broad J, Connor J, Wells S. Alcohol and ischemic heart disease : probably no free lunch. *Lancet*, 2005 ; 366 : 1910-1.

3. Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, Giles WH, Rensah G, Serdula MK, Mokdad AM, Hungerford DW, Lando J, Naimi S, Stroup DF. Cardiovascular risk factors and confounders among non drinking and moderate drinking US adults. *Am J Prev*, 2005 ; 28 : 369-73.

4. Schlienger JL. Alcool et système cardiovasculaire : mécanismes des effets protecteurs. *Pathol Biol*, 2001 ; 49 : 764-8.

5. Gronbaeck M, Johansen D, Becker U. Changes in alcohol intake and mortality. A longitudinal population-based study. *Epidemiology*, 2004 ; 15 : 222-8.

Coversyl : nouvelle indication dans la maladie coronaire stable

Après l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, l'AFSSAPS a accordé à Coversyl une nouvelle indication dans la maladie coronaire stable, avec le libellé suivant : *Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.*

Cette troisième indication de **Coversyl** repose sur les résultats de l'étude EUROPA, étude internationale, multicentrique en double aveugle qui a duré 4,2 ans et au cours de laquelle 12 218 patients ont été randomisés pour Coversyl à la dose de 8 mg/j ou son placebo.

Ces patients présentaient une maladie coronaire stable, sans signe clinique d'insuffisance cardiaque avec pour 90 % d'entre eux un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient le traitement évalué en plus de leur traitement usuel incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants, et des bêtabloquants. Le critère principal était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré.

Le traitement par Coversyl a entraîné une réduction significative du risque absolu du critère principal de 1,9 %, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % ($p < 0,001$). Chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation une réduction du risque absolu de 2,2 % correspondant à une RRR de 22,4 % du critère principal ($p < 0,001$) a été rapportée. Parmi les critères secondaires de l'étude, une RRR significative de 22 % des infarctus du myocarde non fatals a été observée dans le groupe traité ($p = 0,001$), de même qu'une réduction de 39 % ($p = 0,002$) des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Ces bénéfices du traitement ont été notés quel que soit l'âge des patients, qu'ils soient ou non hypertendus, diabétiques ou non et qu'ils aient ou non des antécédents d'infarctus. ■