

■ Revues générales

Maladie coronaire et alcool

RÉSUMÉ : Au cours des 3 dernières décennies, les données observationnelles convergent largement vers une association entre une consommation légère à modérée d'alcool (jusqu'à 1 verre par jour chez les femmes et jusqu'à 2 verres par jour chez les hommes) et un risque plus faible de maladies cardiovasculaires par une réduction de la maladie coronarienne. La plupart des études suggèrent une relation de type courbe en "J", avec un effet cardioprotecteur maximal pour 2 à 5 verres par jour [1], contrebalancé ensuite par une augmentation de la cardiomyopathie, de la mort subite et de l'AVC hémorragique à des niveaux de consommation plus élevés (sans compter la survenue de cancers). Des preuves continuent d'émerger sur les mécanismes physiologiques et génétiques par lesquels l'alcool peut influencer sur le risque CV, en modulant l'expression de certains facteurs de risque (HTA, surpoids, diabète). Le débat se poursuit également pour savoir s'il existe des différences importantes selon le type de boisson alcoolisée. Dans l'ensemble, l'alcool comporte encore d'importantes répercussions sur la santé publique, justifiant une prudence constante et des recommandations actualisées.



L. LORGIS, C. RICHARD, PH. BUFFET, I. L'HUILLIER, Ch. GUENANCIA, G. POROT, M. FICHOT, Y. COTTIN
Service de Cardiologie Soins Intensifs,
Hôpital universitaire François-Mitterrand,
CHU de DIJON.

■ Effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire

La relation biphasique alcool-maladies cardiovasculaires (MCV) résulte d'effets physiologiques complexes à la fois protecteurs et nocifs pour le système CV : en effet, la consommation d'alcool est immédiatement associée à une augmentation de la fréquence cardiaque [2], un retard électromécanique [3], une vasodilatation et une altération de la fibrinolyse *in situ* [4] dans les heures suivant l'ingestion. Sur le moyen terme, ces effets sont contrebalancés par une amélioration des marqueurs inflammatoires, du profil lipidique et de la sensibilité à l'insuline [5]. L'impact immédiat de la consommation d'alcool peut être influencé à la fois par la quantité consommée mais aussi par la fréquence de consommation.

Une méta-analyse [6] incluant 23 études (29 457 participants) publiée en 2016 dans *Circulation* décrit le risque immédiat d'événements cardiovasculaires (IDM, AVC ischémique et hémorragique)

lié à une prise d'alcool : une consommation modérée d'alcool est associée à une majoration immédiate du risque cardiovasculaire, qui s'atténue après 24 heures, et semble même devenir protectrice contre l'infarctus du myocarde et les AVC hémorragiques (réduction de 30 % du risque relatif) ou les AVC ischémiques dans un délai d'une semaine (**fig. 1**). En revanche, la consommation excessive d'alcool (plus de 6 verres) est associée à un surrisque cardiovasculaire le lendemain et la semaine qui suit avec un risque relatif compris entre 2,3 et 6,2.

La constatation d'un risque cardiovasculaire immédiatement supérieur à la suite de la consommation d'alcool est particulièrement bien illustrée avec la pression artérielle. L'effet de la consommation d'alcool sur les chiffres tensionnels semble dépendre du type de prise, chronique ou aiguë. Ainsi, une prise unique d'alcool s'accompagne d'une chute tensionnelle dans les heures qui suivent, avec un effet rebond qui persiste plusieurs heures [7].

Revue générale

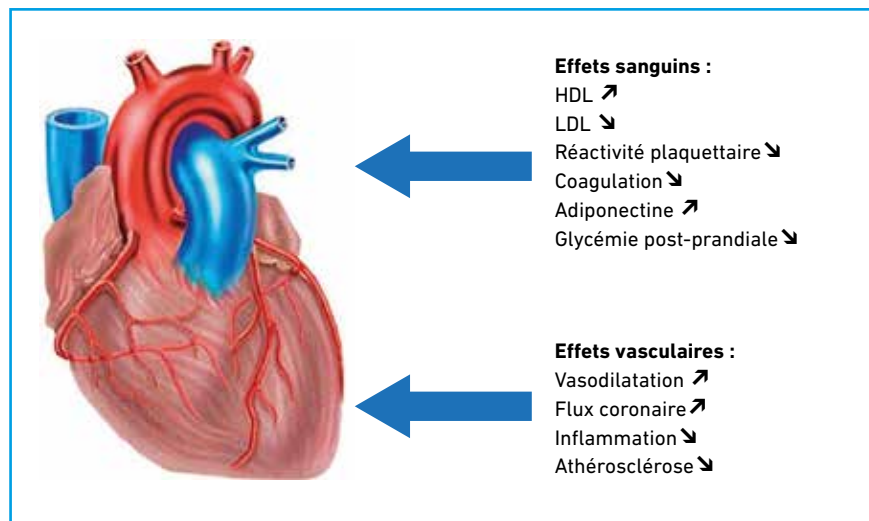


Fig. 1 : Mécanismes potentiels de protection cardiovasculaire associés à une consommation modérée d'alcool.

Les mécanismes par lesquels la consommation d'alcool agit sur la tension artérielle sont mal connus : effet sur les catécholamines ou diminution de la concentration intracellulaire de sodium sont des pistes proposées. En cas de consommation chronique, il existe une relation dose-dépendante avec une élévation des chiffres de la tension artérielle systolique et diastolique. Cette relation s'observe essentiellement pour des consommations supérieures à 2 verres/j, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Néanmoins, une méta-analyse des essais examinant l'effet d'une réduction de la consommation sur les chiffres tensionnels met en évidence que c'est chez les patients gros buveurs (> 6 verres/j) que les résultats sont les plus remarquables, alors que les petits buveurs (≤ 2 verres/j) ne voient pas leurs chiffres tensionnels modifiés [8].

Susceptibilité génétique et protection vasculaire de l'alcool

L'effet protecteur de l'alcool sur le risque cardiovasculaire est lié en grande partie à l'augmentation du HDL-cholestérol (HDL-C). Cet effet semble renforcé chez

les sujets porteurs de certains génotypes codant pour l'alcool déshydrogénase ADH3 et du gène de la protéine de transfert de cholestérol estérifié (CETP).

1. ADH3

Une consommation modérée d'alcool est associée à un risque réduit d'infarctus, quel que soit le génotype d'ADH3. L'alcool déshydrogénase (ADH) est une enzyme hépatique dont on peut identifier, chez l'homme, 7 gènes (*ADH1* à *ADH7*) qui codent pour des sous-unités

différentes. Les sous-unités sont associées 2 par 2 pour former des isoenzymes. Il existe un polymorphisme génétique pour les loci *ADH2* et *ADH3*. Les allèles *ADH2*1*, *ADH2*2* et *ADH2*3* codent respectivement pour les sous-unités $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$, les allèles *ADH3*1* et *ADH3*2* pour les sous-unités $\gamma 1$ et $\gamma 2$. Par rapport à l'homozygotie pour l'allèle associé à un taux rapide d'oxydation de l'éthanol ($\gamma 1$), l'homozygotie pour l'allèle associé à un taux lent d'oxydation de l'éthanol ($\gamma 2$) a eu la plus grande réduction en risque (risque relatif [RR] 0,14 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,04-0,45).

Ainsi, l'hypothèse du rôle protecteur de l'alcool sur le risque cardiovasculaire peut se résumer ainsi : une élimination plus lente de l'alcool, due au déficit en *ADH3*, accentuerait l'effet bénéfique d'une consommation modérée d'alcool sur le risque cardiovasculaire. L'association la plus forte est toutefois retrouvée chez les hommes homozygotes $\gamma 2\gamma 2$ consommant au moins 1 verre d'alcool par jour avec une réduction de l'ordre de 40 % du risque (fig. 2) [9].

2. Protéine de transfert de cholestérol estérifié (CETP)

La consommation modérée d'alcool protège de l'infarctus en partie par une

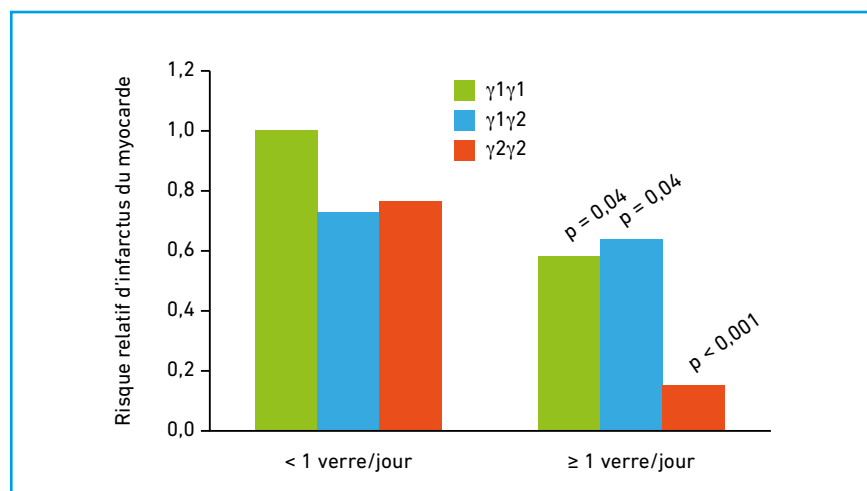


Fig. 2 : Risque relatif d'infarctus du myocarde selon les génotypes d'alcool déshydrogénase (ADH). D'après les travaux de Fumeron F *et al.* [10].

POINTS FORTS

- La relation qui lie consommation d'alcool et santé cardiovasculaire tient en cette phrase célèbre du philosophe suisse Paracelse (1493-1541): "*Le poison est dans tout, et rien n'est sans poison. Le dosage en fait un poison ou un remède.*"

élévation du cholestérol HDL liée à une diminution de l'activité du complexe enzymatique CETP. Le polymorphisme TaqI B du gène de la CETP est constamment associé au HDL: l'allèle B2 augmente le HDL. Dans l'étude ECTIM (Étude cas-témoins sur l'infarctus du myocarde: environ 700 cas et 700 témoins de sexe masculin), ce résultat est particulièrement significatif ($p < 0,0001$) [10]. Cependant, la protection cardiovasculaire liée à l'augmentation du HDL-cholestérol par l'alcool semble restreinte aux sujets porteurs du génotype de la CETP TaqI B2B2. L'effet bénéfique du génotype apparaît au-dessus de 25 g/j d'alcool pour les concentrations en HDL et de 50 g/j pour le risque d'infarctus. Cet effet est une interaction avec l'éthanol, quelle que soit son origine, puisqu'il s'observe dans des pays aussi différents en termes de types de consommation que l'Irlande du Nord et la France.

Interaction alcool et médicaments cardiovasculaires

L'alcool déshydrogénase est, chez les consommateurs occasionnels, la principale enzyme du métabolisme de l'éthanol. Elle est également responsable de la première étape de l'oxydation de 2 médicaments cardiotoniques: la digitoxine et la digoxine, extraites de la digitale. Une compétition entre l'éthanol et ces médicaments au niveau de l'ADH a été démontrée *in vitro*, mais ses répercussions cliniques ne sont pas établies. L'éthanol est en partie absorbé au niveau gastrique, or la muqueuse gastrique contient de l'alcool-déshydrogénase (ADH) qui est responsable d'un métabolisme de premier passage de l'éthanol (premier métabolisme transformant une fraction de l'éthanol avant qu'il n'atteigne la circulation générale). L'aspirine pourrait avoir une influence sur l'éthanolémie similaire à celle des antagonistes des récepteurs H2 comme la cimétidine qui peuvent, dans certaines conditions, inhiber l'ADH; on peut

ainsi s'attendre à une diminution de l'effet de premier passage, avec pour conséquence une augmentation de l'éthanolémie. Toutefois, les résultats obtenus *in vivo* sont contradictoires.

Synthèse et recommandations

Les boissons alcoolisées ne sont pas indispensables au régime. Les conséquences de la consommation sur l'organisme varient selon l'importance et les modalités d'usage (excessif ou non, aigu ou chronique) et dépendent de nombreux facteurs environnementaux, raciaux et génétiques. La fiabilité des études épidémiologiques observationnelles dépend grandement de la précision avec laquelle la dose d'alcool consommée est mesurée, faute de marqueur biologique reflétant la consommation réelle d'alcool.

Certains travaux tels que celui rapporté par nos collègues suisses démontre l'utilité des taux sanguins de *Carbohydrate-deficient transferrin* (CDT), un marqueur permettant de détecter une consommation chronique et abusive d'alcool [11] chez des patients désormais exposés à l'évolution assez inquiétante de la taille des verres !!! Une étude [12] publiée dans le prestigieux *BMJ* décrit la taille des verres à vin en Angleterre entre 1700 et 2017. Leur volume a progressé de 70 à 450 mL avec une moyenne de 250 mL. Si cela semble anecdotique et si l'étude ne permet pas de déduire que l'augmentation de la taille du verre est liée à la hausse de la consommation de vin au Royaume-Uni, cette observation attire cependant

l'attention sur la taille du verre de vin comme un domaine à approfondir dans le contexte de la santé publique.

Si les études épidémiologiques récentes ont révélé une association entre la consommation d'alcool et une diminution du risque de maladie coronaire, il reste à établir si cette association relève de la seule consommation d'alcool ou de facteurs additionnels (tels que le style de vie) et à comprendre les mécanismes biologiques d'un tel effet. Ainsi, les recommandations de l'ESC [13] proposent une consommation modérée d'alcool (20 g/j chez l'homme et 10 g/j chez la femme) parmi les mesures diététiques intervenant dans la prise en charge d'une cardiopathie ischémique. Toutefois, on peut suggérer un certain nombre de voies de recherche pour l'avenir parmi lesquelles: continuer à développer les recherches sur les susceptibilités génétiques et individuelles aux effets de l'alcool, en particulier sur l'augmentation du HDL-cholestérol, la prise de poids ou la répartition des graisses...

Malgré de nombreux facteurs de confusion, une consommation modérée d'alcool reste recommandable chez les coronariens consommant des boissons alcoolisées. Rien ne dit en revanche qu'il faille initier ce comportement chez les patients abstinentes.

BIBLIOGRAPHIE

1. YANG Y, LIU DC, WANG QM *et al.* Alcohol consumption and risk of coronary artery disease: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition*, 2016;32:637-644.

Revue générale

2. SPAAK J, MERLOCCO AC, SOLEAS GJ *et al.* Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008;294:H605-H612.
3. SENGUL C, CEVIK C, OZVEREN O *et al.* Acute alcohol consumption is associated with increased interatrial electromechanical delay in healthy men. *Cardiol J*, 2011;18:682-686.
4. HENDRIKS HF, VEENSTRA J, VELTHUIS-TE WIERIK EJ *et al.* Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ*, 1994;308:1003-1006.
5. BRIEN SE, RONKSLEY PE, TURNER BJ *et al.* Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*, 2011;342:d636.
6. MOSTOFKY E, CHAHAL HS, MUKAMAL KJ *et al.* Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation*, 2016;133:979-987.
7. KAWANO Y, ABE H, KOJIMA S *et al.* Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 1992;20:219-226.
8. ROERECKE M, KACZOROWSKI J, TOBE SW *et al.* The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 2017;2:e108-e120.
9. HINES LM, STAMPFER MJ, MA J *et al.* Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2001;344:549-555.
10. FUMERON F, BETOULLE D, LUC G *et al.* Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J Clin Invest*, 1995;96:1664-1671.
11. LEGROS FJ, NUYENS V, BAUDOUX M *et al.* Use of capillary zone electrophoresis for differentiating excessive from moderate alcohol consumption. *Clin Chem*, 2003;49:440-449.
12. ZUPAN Z, EVANS A, COUTURIER DL *et al.* Wine glass size in England from 1700 to 2017: a measure of our time. *BMJ*, 2017;359:j5623
13. PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H *et al.* European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012;33:1635-1701.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.