
MISE AU POINT**Où en est-on du french paradox en 2020 ?****Naassila Mickael^{1, *}**

¹ Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMRS1247, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP), Amiens, Belgique

* Correspondance : Pr Mickael Naassila, Université de Picardie Jules Verne, Centre Universitaire de recherche en Santé, Chemin du Thil, 80025, Amiens cedex 1, Belgique. mickael.naassila@inserm.fr ; tél 03 22 82 76 72

Résumé : Des nouvelles données et 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 dépassés par les effets délétères de l'alcool. Même si de potentiels effets « protecteurs » existaient, ils seraient obtenus pour des consommations ne dépassant pas les nouveaux repères de consommation. Des études récentes ont utilisé la randomisation mendélienne ou « épidémiologie génétique » comme nouvelle approche pour rechercher le lien entre consommation d'alcool et santé et plus particulièrement avec les maladies cardiovasculaires. Certaines études dont l'analyse est basée sur des facteurs génétiques qui prédisposent à la consommation d'alcool, montrent que le potentiel effet protecteur de l'alcool disparaît comparativement aux analyses épidémiologiques classiques des études observationnelles.

Mots-clés : randomisation mendélienne, french paradox, santé, maladie, consommation modérée

Abstract: New data and methodologies applied to the study of the association between alcohol consumption and health risks have advanced the state of knowledge, particularly concerning low levels of alcohol consumption. In 2020, it no longer seems tenable to highlight the potential "protective" effects of alcohol, because when health risks are assessed globally, these effects are far outweighed by the harmful effects of alcohol. Even if potential "protective" effects did exist, they would be obtained for consumption levels that do not exceed the new consumption guidelines. Recent studies have used mendelian randomization or 'genetic epidemiology' as a new approach to investigate the link between alcohol consumption and health, and more specifically with cardiovascular disease. Some studies based on genetic factors predisposing to alcohol consumption show that the potential protective effect of alcohol disappears in comparison with the classic epidemiological analyses of observational studies.

Key-words: mendelian randomization, french paradox, health, disease, moderate intake

1. INTRODUCTION

Le lien entre consommation d'alcool et santé est complexe car il dépend notamment de la quantité consommée, du profil de consommation et de facteurs individuels (Rehm et coll., 2003a; Naimi et coll., 2013). Les effets de l'alcool sur la santé dépendent ainsi 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.

A 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.

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, Belgique plus de 4 verres standards (soit 40g 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 24g 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 de 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).

2. CONSOMMATION D'ALCOOL ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES, NAISSANCE DU FAMEUX « FRENCH PARADOX »

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 Belgique 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 Lorgèril, 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 24h chez l'homme et la femme, respectivement) est associé à 40% d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde dans les 24h (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). A 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 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 24g 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 (10g comme en Belgique et dans les données de l'OMS ou 8g 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 10g (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 abstinentes 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 abstinentes 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., 2006). Même ce type de consommation a été montré être largement sous déclaré (Stockwell et coll., 2014).

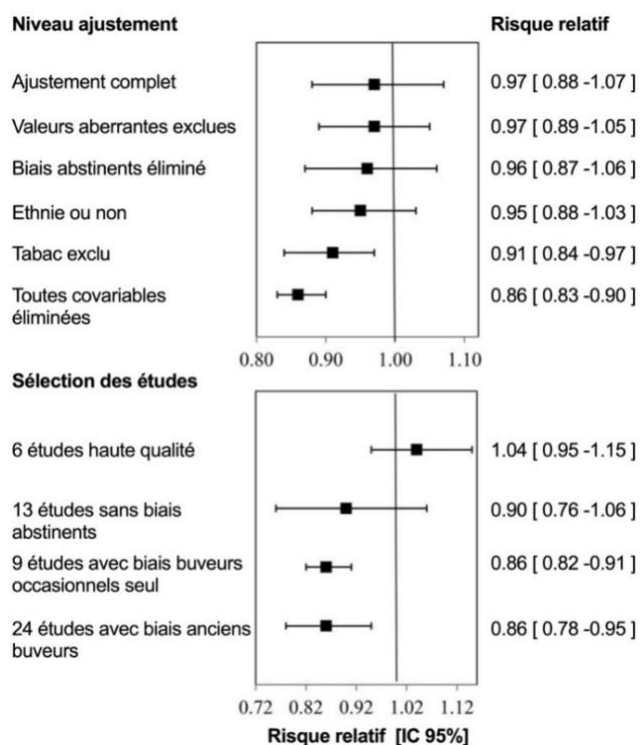
Parmi les premières critiques évoquées sur les résultats des études observationnelles rapportant les associations de type courbe en J entre maladie cardiovasculaire et consommation d'alcool, il y a les fameux « *sick-quitters* », personnes qui se sont arrêté de boire pour des raisons de santé. Cette 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 abstinentes vie-entière et apporte de la confusion avec un effet de « protection » qui en fait un artéfact. Les abstinentes 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., 2006). 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 (<1.30g 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 associée 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 24.9g 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 suivante). 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 1). 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).

Figure 1 : 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 (Stockwell et coll., 2016)



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). Un autre étude récente réalisée en Belgique 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 (≥ 1.43 et < 20 g/j pour les hommes et ≥ 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 abstinentes et de causalité inverse (Ortolá et coll., 2019). Sans la prise en compte de la 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. 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 bénéfice/risque de la consommation d'alcool (Klatsky, 2015).

3. RISQUE DE MORTALITE ET FAIBLES NIVEAUX DE CONSOMMATION

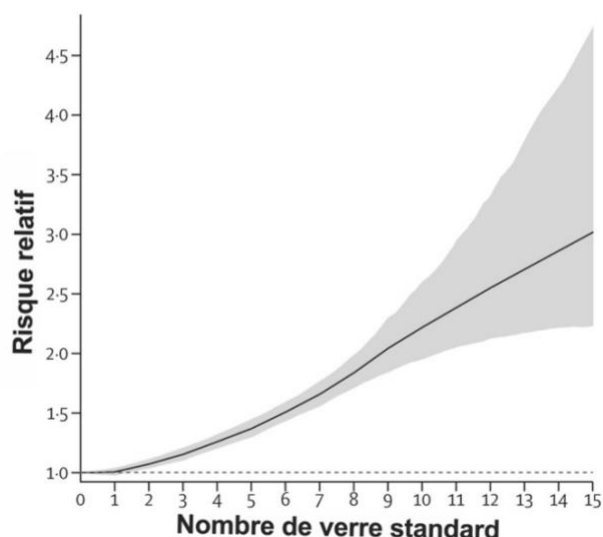
Une étude parue en avril 2018 a suggéré un repère de faible risque lié à la consommation d'alcool équivalent à 10 verres standards (100g d'éthanol) par semaine (Wood et coll., 2018). Cette analyse portait sur 599 912 buveurs actifs provenant de 83 études prospectives européennes sur les risques cardiovasculaires 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 toute-cause 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 toute-cause 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 [95%IC : 1.3-2.7] et 2.9 [95%IC : 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^{ème} rang du classement des facteurs de risque à la fois de mortalité et d'années de vie en bonne santé perdues avec 2.2% [95%IC : 1.5-3.0] de la mortalité ajustée sur l'âge chez les femmes et 6.8% [95%IC : 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% [95%IC : 3.2-4.3] de la mortalité attribuable chez les femmes et 12.2% [95%IC : 10.8-13.6] de la mortalité attribuable chez les hommes. Toujours chez les 15-49 ans, les années de vie en bonne santé perdues sont de 2.3% [95%IC : 2.0-2.6] et 8.9% [95%IC : 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 l'alcool, constituant 27.1% [95%IC : 21.2-33.3] et 18.9% [95%IC : 15.3-22.6] de la mortalité chez les femmes et les hommes, respectivement. Dans les pays à faible index sociodémographique, 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) ou 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 à nos 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 semaine [IC : 0.0-0.08] (Figure 3).

Figure 3 : 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 (Griswold et coll., 2018). La consommation d'alcool est exprimée en nombre de verre standard (10g 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 de nos 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 toute-cause 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 toutes-causes 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 où 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).

4. AVANCEES DES CONNAISSANCES GRACE A DES NOUVELLES METHODOLOGIES

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 « toute-cause » 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 toute-cause ou celle liée aux pathologies cardiovasculaires (Holmes et coll., 2014; Knott et coll., 2015; Stockwell et coll., 2016).

5. RANDOMISATION MENDELIENNE

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 4). 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.

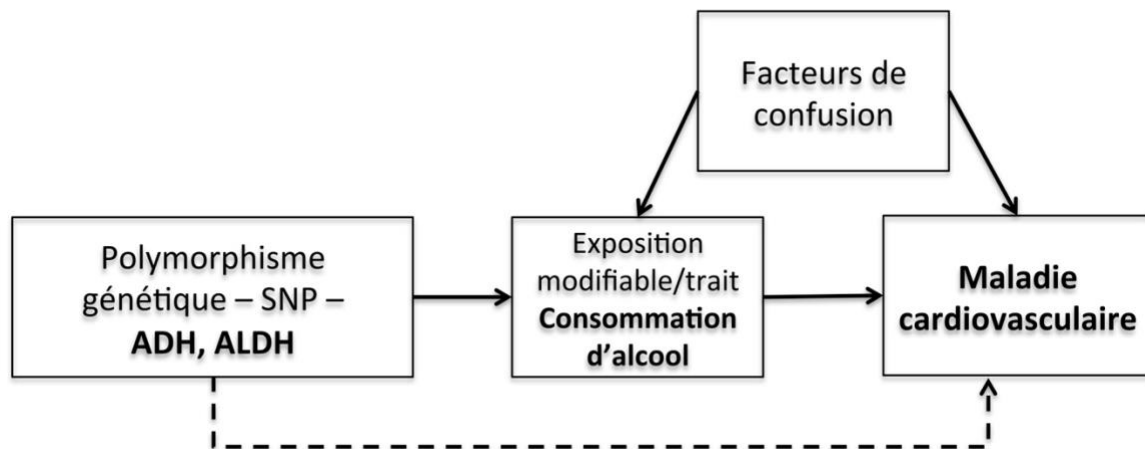


Figure 4 : Schéma de la randomisation mendélienne montrant la relation causale (indiquée par une flèche) entre un variant génétique (variable instrumentale), l'exposition modifiable/trait, la maladie étudiée et les potentiels facteurs de confusion. L'absence de flèche entre le variant génétique et les 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 (corrélations 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, Belgique 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 MR 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%) [95%IC : 15.6-18.9], ont moins d'épisodes de *binge drinking* OR¹ 0.78 [95%IC : 0.73-0.84] et plus de jours d'abstinence OR 1.27 [95%IC : 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 [95%IC : 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, ≥5.5-≤16, ≥16 unités par semaine). Les porteurs de l'allèle A présentent aussi moins d'AVC ischémiques OR 0.83 [95%IC : 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, ≤ 2 verres (soit 20g 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 intra-cérébrale 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 256g 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), non-buveurs (pas d'alcool consommé et jamais de consommation la plupart des semaines), buveurs occasionnels (usage occasionnel et jamais de consommation la plupart des semaines) et les buveurs actifs (usage d'alcool la plupart des semaines).

¹ OR pour Odds Ratio

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 256g 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 intra-cérébrale) et dans la présente étude l'alcool n'influence pas le risque d'infarctus du myocarde. Ainsi, pour l'AVC ischémique et l'hémorragie intra-cérébrale les risques relatifs étaient respectivement de 1.27 [95%IC : 1.13-1.43] et de 1.58 [95%IC : 1.36-1.84] pour la consommation de 28 verres standards par semaine (40g par jour) alors qu'aucune association n'a été trouvée pour le risque d'infarctus du myocarde 0.96 [95%IC : 0.78-1.18]. Les données génétiques révèlent que l'alcool est responsable d'environ 8% des AVC ischémiques et 16 % des hémorragies intra-cérébrales. 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 5) est montré à titre d'exemple le résultat concernant le risque d'AVC (tous types) en fonction des deux types d'analyse.

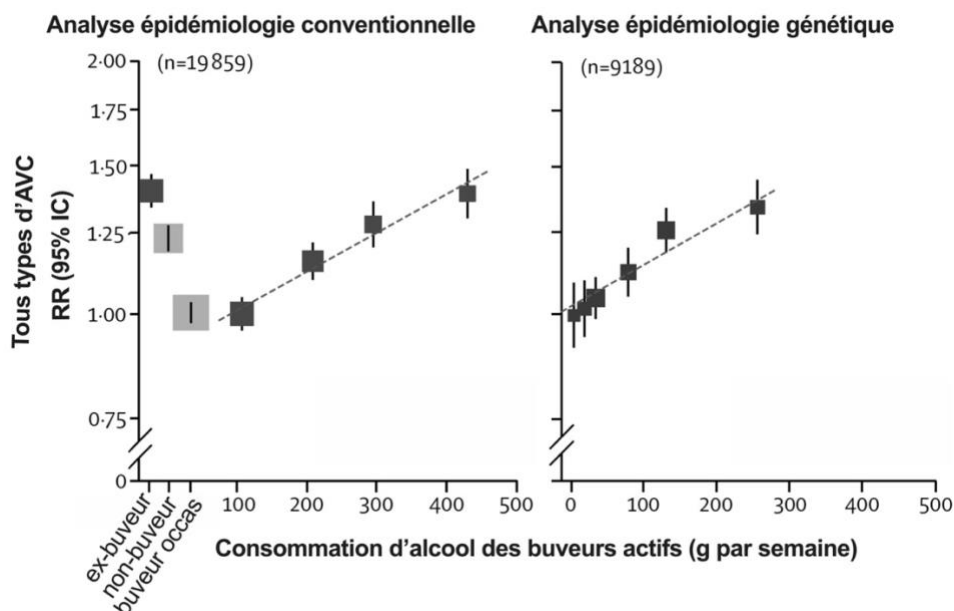


Figure 5 : Association de l'incidence des AVC (tous types) avec la consommation d'alcool selon le type d'analyse épidémiologique classique ou génétique (randomisation Mendélienne) (Millwood et coll., 2019). RR risque relatif. La catégorie avec la plus faible moyenne de consommation d'alcool constitue 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.

6. NOUVEAUX REPERES DE CONSOMMATION D'ALCOOL EN Belgique

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).

En Belgique un avis d'experts a été publié en mai 2017 sur le risque absolu de mortalité liée à la consommation d'alcool 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 15g/j (1.5 verre standard) chez les femmes et 25g/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).

7. 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 dépassés 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 10g 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 Belgique, 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 interpellier 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 campagnes du type « *dry january* » en Angleterre, « tournée minérale » en Belgique et Le Défi De Janvier 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 Belgique 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. Malheureusement il sera impossible d'atteindre ces objectifs qui ont été fixés pour 2025 et il est plus que jamais nécessaire de lutter plus efficacement contre les risques et les dommages liés la consommation d'alcool, même faible.

Liens d'intérêt : L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec le sujet du présent article. L'article se base en partie sur l'expertise collective INSERM alcool publiée en 2021 et à laquelle l'auteur a participé.

Citation de l'article : Où en est-on du french paradox en 2020 ? Naassila M, Alcoologie et Addictologie, 2020, 42(2) : 11-32.

8. REFERENCES

1. Åberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, et al. Binge drinking and the risk of liver events: A population-based cohort study. *Liver International* 2017.
2. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute* 2009.

3. 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. *Addiction Biology* 2017 ; 22 : 570-8.
4. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: A mendelian randomization study. *Neurology* 2014.
5. Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology* 2015.
6. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *The Lancet Oncology* 2007.
7. Babor TF, Caetano R, Casswell S, et al. Alcohol: No Ordinary Commodity. *Alcohol: No Ordinary Commodity: Research and Public Policy*, 2010.
8. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2015.
9. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology* 2013 ; 24 : 301-8.
10. Barrett-Connor E, Gaetano G de, Djoussé L, et al. Comments on Moderate Alcohol Consumption and Mortality. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2016.
11. Becker U. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: A prospective population study. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1025-9.
12. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: Lesson from the dionysos study. *Journal of Hepatology* 2001.
13. 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. *International Journal of Epidemiology* 2013 ; 42 : 1772-90.
14. Bierut LJ, Goate AM, Breslau N, et al. ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry. *Molecular Psychiatry* 2012.
15. Bonaldi C, Hill C. La mortalité attribuable à l'alcool en Belgique en 2015. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2019 ; 5-6 : 98-107.
16. 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.
17. Burton R, Sheron N. No level of alcohol consumption improves health. *The Lancet* 2018 ; 392 : 987-8.
18. Butt P, Beirness D, Gliksman L, et al. Alcohol and health in Canada: A summary of evidence and guidelines for low-risk drinking. *Canadian Centre on Substance Abuse* 2011.
19. 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.
20. Cancer Research UK. Breast cancer statistics for the UK.
21. 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.
22. Chao Y-C, Liou S-R, Chung Y-Y, et al. Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in chinese patients. *Hepatology* 1994 ; 19 : 360-6.
23. 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.
24. Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light alcohol drinking and risk of cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Cancer Research and Treatment* 2018.
25. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine* 2004.
26. Costanzo S, Gaetano G de, Di Castelnuovo A, et al. Moderate alcohol consumption and lower total mortality risk: justified doubts or established facts? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2019.
27. Daube M. Alcohol's evaporating health benefits. *BMJ (Online)* 2015.
28. Department of Health. How to keep health risks from drinking alcohol to a low level: public consultation on proposed new guidelines. *Institute of Public Health* 2016.
29. Dervaux A, Laqueille X. Le traitement par thiamine (vitamine B1) dans l'alcoolodépendance. *La Presse Médicale* 2017 ; 46 : 165-71.
30. 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. *Archives of Internal Medicine* 2006.
31. Di Castelnuovo AF, Costanzo S, Gaetano G de. Alcohol and the global burden of disease. *Lancet (London, England)* 2019 ; 393 : 2389.
32. Ding EL, Mukamal KJ. Robustness of the J-Shaped Association of Alcohol With Coronary Heart Disease Risk. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2017.

33. 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.
34. 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.
35. Ducimetiere P. Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en Belgique, 2017.
36. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 2007 ; 30 : 5-13.
37. Enomoto N, Takase S, Yasuhara M, et al. Acetaldehyde Metabolism in Different Aldehyde Dehydrogenase-2 Genotypes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1991 ; 15 : 141-4.
38. Ettinger PO, Wu CF, La Cruz C de, et al. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *American heart journal* 1978 ; 95 : 555-62.
39. Ezzati M, Hoorn VS, Lopez AD, et al. Comparative Quantification of Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors. *Global Burden of Disease and Risk Factors, 2006.*
40. Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart* 2004.
41. Feunekes GIJ, van 't Veer P, van Staveren WA, et al. Alcohol intake assessment: The sober facts. *American Journal of Epidemiology* 1999.
42. Fillmore KM, Roizen R, Farrell M, et al. Wartime Paris, cirrhosis mortality, and the ceteris paribus assumption. *Journal of Studies on Alcohol* 2015.
43. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research and Theory* 2006.
44. 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.
45. 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. *Journal of Internal Medicine* 2016.
46. Gmel G. Beneficial effects of moderate alcohol use—a case for Occam's razor? *Addiction* 2017 ; 112 : 215-7.
47. 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. *European Journal of Epidemiology* 2002 ; 18 : 631-42.
48. Goulden R. Moderate Alcohol Consumption Is Not Associated with Reduced All-cause Mortality. *American Journal of Medicine* 2016.
49. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2018 ; 392 : 1015-35.
50. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, et al. Alcohol-attributable mortality in France. *European Journal of Public Health* 2013 ; 23 : 588-93.
51. Gupta V, Walia GK, Sachdeva MP. 'Mendelian randomization': an approach for exploring causal relations in epidemiology. *Public Health* 2017.
52. Gutjahr E, Gmel G, Rehm J. Relation between average alcohol consumption and disease: An overview. *European Addiction Research* 2001.
53. 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. *British Journal of Cancer* 2002 ; 87 : 1234-45.
54. 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. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2015 ; 33 : 153-62.
55. Hill C. Alcool et risque de cancer. *Gérontologie et société* 2003 ; 26 / n° 10 : 59.
56. Holman CDAJ, English DR, Milne E, et al. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: A validation of NHMRC recommendations. *Medical Journal of Australia* 1996.
57. 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-g4164.
58. 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.
59. 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 / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer* 2010.
60. Ilomaki J, Jokanovic N, Tan ECK, et al. Alcohol Consumption, Dementia and Cognitive Decline: An Overview of Systematic Reviews. *Current clinical pharmacology* 2015 ; 10 : 204-12.
61. Jones L, Bellis MA, Dan D, et al. Alcohol-Attributable Fractions for England: Alcohol-Attributable Mortality and Hospital Admissions, 2008.

62. 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. *Nature Genetics* 2011.
63. 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.
64. Klatsky A. Alcohol Intake, Beverage Choice, and Cancer: A Cohort Study in a Large Kaiser Permanente Population. *The Permanente Journal* 2015.
65. Klatsky AL, Udaltsova N, Li Y, et al. Moderate alcohol intake and cancer: the role of underreporting. *Cancer Causes & Control* 2014 ; 25 : 693-9.
66. Klatsky AL, Gunderson EP, Kipp H, et al. Higher Prevalence of Systemic Hypertension Among Moderate Alcohol Drinkers: An Exploration of the Role of Underreporting. *Journal of Studies on Alcohol* 2006 ; 67 : 421-8.
67. 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-h384.
68. Kumari M, Holmes VM, Dale CE, et al. Alcohol consumption and cognitive performance: a Mendelian randomization study. *Addiction* 2014 ; 109 : 1462-71.
69. Larsson SC, Traylor M, Malik R, et al. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ* 2017 : j5375.
70. 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.
71. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014.
72. Latino-Martel P, Arwidson P, Ancellin R, et al. Alcohol consumption and cancer risk: Revisiting guidelines for sensible drinking. *CMAJ* 2011.
73. 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. *European Heart Journal* 2013 ; 34 : 2519-28.
74. Leibel WK. CIRRHOSIS IN THE ALCOHOLIC AND ITS RELATION TO THE VOLUME OF ALCOHOL ABUSE. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1975 ; 252 : 85-105.
75. Leon DA, Chenet L, Shkolnikov VM, et al. Huge variation in Russian mortality rates 1984-94: artefact, alcohol, or what? *The Lancet* 1997 ; 350 : 383-8.
76. Leong DP, Smyth A, Teo KK, et al. Patterns of Alcohol Consumption and Myocardial Infarction Risk. *Circulation* 2014 ; 130 : 390-8.
77. Lewis SJ. Alcohol, ALDH2, and Esophageal Cancer: A Meta-analysis Which Illustrates the Potentials and Limitations of a Mendelian Randomization Approach. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005 ; 14 : 1967-71.
78. 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.
79. Liu Y, Mitsuhashi T, Yamakawa M, et al. Alcohol consumption and incident dementia in older Japanese adults: The Okayama Study. *Geriatrics & Gerontology International* 2019 ; 19 : 740-6.
80. 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. *Human Molecular Genetics* 2009.
81. 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. *Journal of Studies on Alcohol* 2005 ; 66 : 722-8.
82. 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 International* 2014 ; 34 : 235-42.
83. Mcmanus DD, Yin X, Gladstone R, et al. Alcohol Consumption, Left Atrial Diameter, and Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2016.
84. Memik F. Alcohol and Esophageal Cancer, Is There an Exaggerated Accusation? *Hepato-Gastroenterology* 2003.
85. 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.
86. 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. *The Lancet* 2019.
87. 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.
88. Myung S-K. Erroneous conclusions about the association between light alcohol drinking and the risk of cancer: comments on Bagnardi et al.'s meta-analysis. *Annals of Oncology* 2016 ; 27 : 2138.1-2138.
89. Naassila M. Alcool : un impact sur la santé, même à faibles doses. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2019 : 176-7.



90. Naimi TS, Stadtmueller LA, Chikritzhs T, et al. Alcohol, Age, and Mortality: Estimating Selection Bias Due to Premature Death. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2019 ; 80 : 63-8.
91. 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.
92. 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.
93. Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, et al. Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *American Journal of Preventive Medicine* 2005.
94. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA Council Approves Definition of Binge Drinking. *NIAAA Newsletter* 2004 : 3:3.
95. Nemtsov VA. Alcohol-related human losses in Russia in the 1980s and 1990s. *Addiction* 2002.
96. 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 and Alcoholism* 2013.
97. 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. *The Lancet* 2016 ; 388 : 761-75.
98. Ortolá R, García-Esquinas E, López-García E, et al. Alcohol consumption and all-cause mortality in older adults in Spain: an analysis accounting for the main methodological issues. *Addiction (Abingdon, England)* 2019.
99. Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en Belgique. *B.E.H.* 2015 : 440-9.
100. Pflaum T, Hausler T, Baumung C, et al. Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. *Archives of Toxicology* 2016.
101. Piazza-Gardner AK, Gaffud TJB, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging & mental health* 2013 ; 17 : 133-46.
102. 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. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2013 ; 67 : 514-8.
103. Purnell C, Gao S, Callahan CM, et al. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: A systematic review of the literature. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2009.
104. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, et al. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimer's Research & Therapy* 2019 ; 11 : 1.
105. Rehm J. Why the relationship between level of alcohol-use and all-cause mortality cannot be addressed with meta-analyses of cohort studies. *Drug and Alcohol Review* 2019.
106. Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends in cardiovascular medicine* 2017 ; 27 : 534-8.
107. 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 (Abingdon, England)* 2014.
108. Rehm J, Samokhvalov VA, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2013.
109. Rehm J, Taylor B, MOHAPATRA S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Review* 2010a ; 29 : 437-45.
110. 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.
111. 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. *American Journal of Epidemiology* 2008 ; 168 : 866-71.
112. Rehm J, Room R, Monteiro M, et al. Alcohol as a Risk Factor for Global Burden of Disease. *European Addiction Research* 2003a ; 9 : 157-64.
113. 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.
114. Renaud S, Lorgeil M de. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet* 1992.
115. 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.
116. Romieu I, Scocciati C, Chajès V, et al. Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International Journal of Cancer* 2015.
117. 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.
118. 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. *European Journal of Cancer Prevention* 2019.
119. Schwarzingler 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. *The Lancet Public Health* 2018.

120. 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. *Journal of Hepatology* 2017 ; 67 : 454-61.
121. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology* 2009.
122. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nature reviews. Disease primers* 2018 ; 4 : 16.
123. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. ALCOHOL AND MORTALITY IN BRITISH MEN: EXPLAINING THE U-SHAPED CURVE. *The Lancet* 1988 ; 332 : 1267-73.
124. 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 (Abingdon, England)* 2019 ; 114 : 651-2.
125. 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.
126. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol research : current reviews* 2013 ; 35 : 155-73.
127. Shirpoor A. Ethanol and the Cardiovascular System: Friend or Enemy? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2018.
128. Simpson RF, Hermon C, Liu B, et al. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study. *The Lancet Public Health* 2019.
129. 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.
130. Sipilä P, Rose RJ, Kaprio J. Drinking and mortality: long-term follow-up of drinking-discordant twin pairs. *Addiction* 2016 ; 111 : 245-54.
131. Smyth A, Teo KK, Rangarajan S, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: A prospective cohort study. *The Lancet* 2015.
132. Sommers MS, Dyehouse JM, Howe SR, et al. Validity of self-reported alcohol consumption in nondependent drinkers with unintentional injuries. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000.
133. 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. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2016 ; 77 : 185-98.
134. 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 (Abingdon, England)* 2014.
135. Stockwell T, Chikritzhs T. Commentary: Another serious challenge to the hypothesis that moderate drinking is good for health? *International Journal of Epidemiology* 2013 ; 42 : 1792-4.
136. Stockwell T, Room R. Constructing and responding to low-risk drinking guidelines: Conceptualisation, evidence and reception. *Drug and Alcohol Review* 2012 ; 31 : 121-5.
137. TAKAGI S, IWAI N, YAMAUCHI R, et al. Aldehyde Dehydrogenase 2 Gene Is a Risk Factor for Myocardial Infarction in Japanese Men. *Hypertension Research* 2002 ; 25 : 677-81.
138. Thursz M, Gual A, Lackner C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2018 ; 69 : 154-81.
139. Toma A, Pare G, Leong DP. Alcohol and Cardiovascular Disease: How Much is Too Much? *Current Atherosclerosis Reports* 2017 ; 19 : 1-7.
140. 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.
141. 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* 2017 ; 52 : 151-8.
142. Verbaten MN. Chronic effects of low to moderate alcohol consumption on structural and functional properties of the brain: beneficial or not? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2009 ; 24 : 199-205.
143. Wadman M. NIH pulls the plug on controversial alcohol trial. *Science* 2018.
144. Whitman IR, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Perceptions, Information Sources, and Behavior Regarding Alcohol and Heart Health. *The American Journal of Cardiology* 2015 ; 116 : 642-6.
145. 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. *International Journal of Cancer* 2019.
146. 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. *The Lancet* 2018.
147. World Cancer Research Fund. Diet, nutrition, physical activity and gallbladder cancer. *Continuous Update Project* 2015.
148. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. *Continuous Update Project Expert Report* 2018, 2018.



149. World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. Global status report on alcohol 2014 : 1-392.
150. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018, 2018.
151. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization 2013.
152. 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.
153. Xu W, Wang H, Wan Y, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology* 2017.
154. 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 and Alcoholism* 2014 ; 49 : 31-7.
155. Zakhari S, Hoek JB. Epidemiology of moderate alcohol consumption and breast cancer: Association or causation? *Cancers* 2018.
156. Zhang C, Qin YY, Chen Q, et al. Alcohol intake and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cardiology* 2014.
157. 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.
158. Zheng Y-L, 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.