

L'ALCOOL, FACTEUR PROTECTEUR OU FACTEUR DE RISQUE POUR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ?

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : L'alcool peut exercer des effets positifs comme des effets négatifs sur le système cardiovasculaire. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette balance dont, principalement, la dose ingérée, mais aussi les modalités (type de breuvage, consommation régulière ou hectique, par exemple). De nombreuses études épidémiologiques plaident pour une courbe en J, avec un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires chez les abstinents que chez les consommateurs réguliers légers à modérés, mais un risque sensiblement accru chez les gros consommateurs, de façon dose-dépendante. Cet article a pour but de faire le point sur les relations complexes entre consommation d'alcool et risque coronarien et cérébrovasculaire, en ce compris la mortalité cardiovasculaire. Compte tenu des incertitudes, en l'absence d'essai contrôlé, et de la difficulté de ne pas dépasser le seuil potentiellement bénéfique, il n'est pas actuellement recommandé de boire de l'alcool dans un but de protection cardiovasculaire.

MOTS-CLÉS : *Alcool - Accident vasculaire cérébral - Coronaropathie - Courbe en J - Mortalité cardiovasculaire*

ALCOHOL, PROTECTIVE OR RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE ?

SUMMARY : Alcohol may exert both positive and negative effects on cardiovascular system. Several factors may modulate these effects, among which, most importantly, the daily dose but also consumption modalities (type of beverage, regular or hectic consumption, for instance). Many epidemiological studies showed a J curve, with a greater risk of cardiovascular disease in non-consumers compared with light to moderate regular drinkers, but with a higher risk in heavy drinkers, in a dose-dependent manner. This article analyses the complex relationships between alcohol consumption and the risk of coronary and cerebrovascular diseases, including cardiovascular mortality. Owing to the remaining uncertainties, in absence of controlled trials, and the difficulty not to overcome the positive threshold, it is not currently recommended to drink alcohol in order to benefit of a cardiovascular protection.

KEYWORDS : *Alcohol - Cardiovascular mortality - Coronary artery disease - Stroke - J curve*

INTRODUCTION

Les relations entre la consommation d'alcool et les maladies cardiovasculaires (CV) apparaissent complexes, et les effets observés peuvent varier considérablement en fonction de la dose journalière consommée (1-3). En effet, une consommation excessive d'alcool augmente, incontestablement, le risque de maladies CV, que ce soit la maladie coronaire, mais aussi l'insuffisance cardiaque et certains troubles rythmiques telle la fibrillation auriculaire, comme discuté dans un autre article de ce numéro (4). Par contre, il est généralement considéré qu'une consommation modérée d'alcool pourrait avoir un effet protecteur CV. Ce concept a été initié avec ce qu'il a été convenu d'appeler le «French paradox» (5). On avait remarqué que les Français avaient un taux relativement bas de maladies CV par comparaison à d'autres populations, taux qui ne pouvait s'expliquer si l'on prenait en considération les seuls facteurs de risque CV classiques (notamment, la consommation de graisses saturées). L'hypothèse a alors été émise que la consomma-

tion régulière de vin (vin rouge, en l'occurrence) pourrait être une explication plausible (6, 7), eu égard aux propriétés anti-oxydantes de ce breuvage qui fait partie intégrante du régime méditerranéen (8).

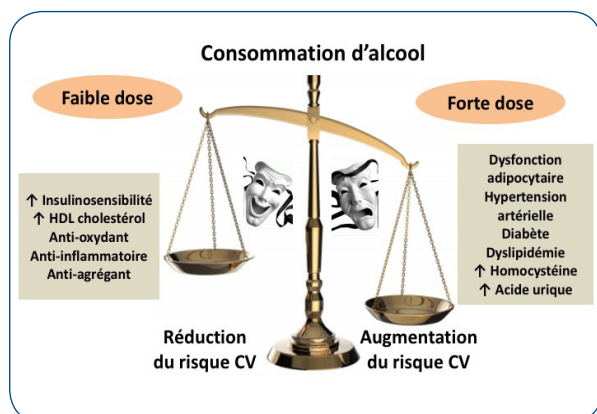
Le but de cet article de revue est d'analyser les effets de l'alcool sur les facteurs de risque CV classiques et d'étudier les effets potentiellement favorables sur le système CV liés à une consommation régulière modérée d'alcool (1). L'alcool présente, en effet, la particularité d'exercer à la fois des effets positifs et négatifs sur le système CV (9) (Figure 1). Ensuite, nous rappellerons les données épidémiologiques disponibles en ce qui concerne la prévalence des accidents coronariens et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que de la mortalité de cause CV en fonction de la consommation d'alcool. Enfin, nous discuterons de la fameuse courbe en J, en essayant de déterminer quel est le seuil à partir duquel le sujet consommant de l'alcool passe d'un statut de protection relative à un statut de risque accru vis-à-vis des maladies CV.

INFLUENCE DE LA MODALITÉ DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL

Il convient de faire la distinction des effets de l'alcool sur le système CV selon les modalités de la consommation. Ainsi, il faut bien

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Balance des effets bénéfiques/risques cardiovasculaires en fonction de l'importance de la consommation d'alcool. CV : cardiovasculaire.



distinguer les effets d'une consommation chronique des effets d'une intoxication aiguë. La consommation chronique journalière peut être légère (10-20 g/jour, soit 1-2 verres/jour), modérée (20-30 g/jour) ou importante (> 30 g/jour), avec des effets possiblement favorables évoluant vers des effets de plus en plus négatifs avec l'augmentation de la dose. La situation est sensiblement différente chez les personnes qui ne boivent pas nécessairement régulièrement mais qui, à l'une ou l'autre occasion, présentent une intoxication aiguë (en ce compris le «binge drinking»), dont les effets peuvent être dommageables sur le plan CV dans les heures ou jours qui suivent (10). Il a été montré que les buveurs occasionnels sont également à plus haut risque d'accidents CV (11).

Par ailleurs, le débat a aussi été largement alimenté par le type d'alcool consommé, vin, bière ou spiritueux (12). Certains ont, en effet attribué au vin, en particulier le vin rouge, des vertus qui ne seraient pas partagées par les autres types d'alcool, notamment l'activité anti-oxydante liée à la présence de polyphénols (voir plus loin) (6, 7). D'autres considèrent plutôt que l'important est la dose d'alcool, indépendamment du type de breuvage (13).

EFFETS DE L'ALCOOL SUR LES FACTEURS DE RISQUE

1) ADIPOSITÉ

L'alcool représente un apport calorique (7 kcal/g) de telle sorte qu'une consommation régulière excessive favorise la prise pondérale

et l'obésité abdominale. Par ailleurs, l'alcool peut modifier le métabolisme du tissu adipeux, en favorisant la lipolyse et la libération d'acides gras susceptibles de former des dépôts ectopiques, dans le foie, mais aussi dans d'autres organes, y compris le myocarde. L'alcool, en quantité excessive, augmente également le stress oxydant et l'inflammation de bas grade au sein du tissu adipeux et altère la sécrétion de diverses adipokines (adiponectine, leptine, résistine) dans un sens défavorable (14, 15).

2) HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La consommation d'alcool au-delà d'un certain seuil (30 g/jour) s'accompagne d'une augmentation significative de la pression artérielle dans les deux sexes. Par rapport aux abstinents, les personnes avec une consommation régulière mais limitée (< 10 g/jour) d'alcool ont un effet tensionnel neutre chez l'homme, mais présentent une baisse significative de la pression artérielle chez la femme, qui se caractérise par une courbe en J plus marquée que l'homme (16). Il a également été montré que la réduction de la consommation d'alcool, lorsqu'elle est excessive, permet une baisse de la pression artérielle. Ainsi, chez les personnes qui consomment au moins 6 verres/jour, une diminution de la consommation de moitié entraîne une baisse de la pression artérielle systolique de l'ordre de 5,5 mmHg et diastolique d'environ 4 mmHg, en moyenne (17).

3) DIABÈTE SUCRÉ

Une consommation régulière modérée d'alcool a été associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline et à un moindre risque de développer un diabète de type 2 (18). Il existe également une courbe en U ou en J (19), avec un effet protecteur optimal entre 20 et 30 g/jour et une augmentation du risque au-delà. La protection serait plus marquée avec le vin qu'avec la bière (20). Une étude danoise a montré que le risque de développer un diabète de type 2 est minimum pour une consommation de 14 verres par semaine chez les hommes et 9 verres par semaine chez les femmes, idéalement répartis sur 3-4 jours par semaine (21). Ceci a été confirmé récemment dans l'étude américaine «The Atherosclerosis Risk in Communities» (ARIC) qui a montré une relation inverse entre la consommation d'alcool et le risque de diabète, avec un seuil plus bas chez les femmes que chez les hommes, et une association plus prononcée chez les personnes avec le plus fort indice de masse corporelle (22).

4) DYSLIPIDÉMIE

Classiquement, la consommation régulière et excessive d'alcool peut entraîner, au moins chez certaines personnes prédisposées, une augmentation du taux des triglycérides. Alors que cette dernière est habituellement associée à une baisse du taux de cholestérol HDL, en présence d'alcool, il existe, au contraire, une augmentation de la concentration en HDL (23). Celle-ci a, d'ailleurs, été considérée comme jouant un rôle important dans la protection contre les maladies CV (24) (voir plus loin). Par contre, l'alcool ne modifie pas significativement les taux de cholestérol total et LDL (23). De façon plus subtile, l'alcool, à dose plus élevée, interfère avec l'activité d'une série d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines et altère la relation de ces dernières avec la paroi artérielle, capable de favoriser une dysfonction endothéliale et une athérosclérose accélérée (23).

5) HOMOCYSTÉINE ET ACIDE URIQUE

La consommation d'alcool a été impliquée dans des modifications épigénétiques conduisant à une augmentation des taux d'homocystéine, réputée être associée à une augmentation du risque CV (25). Par ailleurs, la consommation régulière excessive d'alcool peut contribuer au développement d'une hyperuricémie, elle-même considérée comme un facteur de risque CV indépendant, et la réduction de la consommation d'alcool (notamment la bière) fait partie des recommandations diététiques pour faire baisser l'uricémie (26).

EFFETS POTENTIELLEMENT PROTECTEURS DE L'ALCOOL

A côté des effets délétères de l'alcool sur divers facteurs de risque CV, des effets positifs ont également été invoqués, susceptibles de contribuer à améliorer le risque CV (13, 27).

1) AUGMENTATION DES TAUX DE HDL

Il a été considéré que l'augmentation des taux de cholestérol HDL, déjà mentionnée, observée chez les consommateurs d'alcool, pouvait contribuer, pour moitié environ, à la protection CV observée dans certaines études épidémiologiques. Cependant, l'association est faible et d'autres mécanismes ont été récemment proposés. Ainsi, le rôle protecteur de l'alcool pourrait résulter d'une interaction de son métabolite terminal, l'acétate, avec le récepteur adipocytaire «free fatty acid receptor 2» (FFAR2), ce qui

entraîne une augmentation de la sensibilité à l'insuline, sans nécessairement accroître le taux de cholestérol HDL (24).

2) ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE

L'activité qui a été la plus promue, notamment en ce qui concerne le vin rouge, est son activité anti-oxydante grâce à son contenu en polyphénols, notamment en resvératrol (7). Il en résulte une amélioration de la fonction endothéliale. La question qui a soulevé bien des controverses est le fait de savoir si cet effet protecteur est limité au vin rouge ou s'il est partagé par d'autres alcools, en ce compris la bière et les spiritueux. Les données de la littérature semblent plutôt plaider pour la seconde hypothèse (6).

3) ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE

L'inflammation de bas grade joue un rôle de plus en plus reconnu dans l'athérosclérose et ses complications. Diverses données animales et humaines suggèrent que l'alcool, consommé de façon modérée, exercerait une action anti-inflammatoire, peut-être en partie liée à l'augmentation du cholestérol HDL (28). Une diminution des taux d'interleukine-1, interleukine-6 et tumour-necrosis factor-alpha a été rapportée ainsi qu'une réduction du marqueur clinique le plus utilisé, le taux de C-réactive protéine hautement sensible (29). Il a également été montré que de faibles doses d'alcool atténuent la réponse inflammatoire due à la stimulation de la thrombine et empêchent la réduction de l'expression du «stromal cell-derived factor-1» (SDF1, une chémokine jouant un rôle dans l'angiogenèse) via un mécanisme épigénétique (30).

4) ACTIVITÉ ANTIAGRÉGANTE PLAQUETTAIRE

L'agrégation plaquettaire joue un rôle majeur dans la survenue des accidents vasculaires aigus. Des données expérimentales ont montré que l'alcool, en particulier le vin, avec ses composants polyphénoliques, exerce une activité antiagrégante plaquettaire (31). Par contre, un phénomène de rebond a également été décrit après une intoxication alcoolique aiguë, ce qui pourrait expliquer la survenue de certains accidents vasculaires dans les heures, jours qui suivent une consommation excessive d'alcool (31). D'autres facteurs hémostatiques peuvent également être influencés par la consommation modérée régulière d'alcool, dont une baisse du fibrinogène et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) (28).

EPIDÉMIOLOGIE DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

1) ACCIDENTS CORONARIENS AIGUS

Une méta-analyse a montré que les consommateurs d'alcool, par rapport aux abstinents, ont un risque relatif (RR) d'événements coronariens de 0,71 (intervalle de confiance ou IC 95 % 0,66 - 0,77) (29 études), avec un RR de mortalité d'origine coronarienne également diminué (RR = 0,75; IC 95 % 0,68 - 0,81) (31 études) (32). Dans la grande étude mondiale INTERHEART, ayant comparé 12.195 cas de premier infarctus du myocarde à 15.583 témoins appariés pour l'âge et le sexe, une consommation modérée d'alcool a été associée à un risque diminué d'infarctus du myocarde (odds ratio ajusté = 0,87; IC 95 % 0,80 - 0,94; $p = 0,001$), avec cependant une hétérogénéité parmi les 52 régions testées (33). Par contre, des épisodes de consommation importante (≥ 6 verres) dans les 24 heures précédentes ont été associés à un risque significativement accru d'infarctus du myocarde (odds ratio = 1,4; IC 95 % 1,1 - 1,9; $p = 0,01$), particulièrement élevé chez les patients de plus de 65 ans (odds ratio = 5,3; IC 95 % 1,6 - 18,0; $p = 0,008$) (33). Dans une analyse récente des données de la «Third National Health and Nutrition Examination Survey» aux Etats-Unis, la prévalence des accidents coronariens subcliniques s'est avérée être la plus haute chez les plus grands buveurs (≥ 14 verres/semaine) et la plus basse chez les buveurs modérés (7-13 verres/semaine), en comparaison avec les abstinents pris comme témoins (34).

2) ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX

Globalement, il n'y a pas de différence dans le risque d'AVC (RR = 0,98; IC 95 % 0,91 - 1,06) (17 études) et le risque de décès sur AVC (RR = 1,06; IC 95 % 0,91 - 1,23) (10 études) si l'on compare les consommateurs d'alcool (quel que soit le degré de consommation) *versus* les abstinents complets (32). Cependant, selon une méta-analyse de 35 études observationnelles, comparés aux abstinents, les consommateurs de plus de 60 g d'alcool par jour présentent une augmentation significative des AVC de tous types (RR = 1,64; IC 95 % 1,39 - 1,93), des AVC ischémiques (RR = 1,69; IC 95 % 1,34 - 2,15) et des AVC hémorragiques (RR = 2,18; IC 95 % 1,48 - 3,20). A l'inverse, les consommateurs légers, avec moins de 12 g/jour, présentent une réduction du RR des AVC de tous types

(RR = 0,83; IC 95 % 0,75 - 0,91) et des AVC ischémiques (RR = 0,80; IC 95 % 0,67 - 0,96). L'analyse de méta-régression révèle une relation non linéaire significative entre la dose d'alcool consommée et les AVC de tous types ou ischémiques et une relation linéaire entre la dose d'alcool et les AVC hémorragiques (35).

Le même type de relation a été retrouvé dans une autre méta-analyse de 27 études prospectives avec des données sur les AVC ischémiques (25 études), les hémorragies intracérébrales (11 études) et/ou les hémorragies sous-arachnoïdiennes (11 études) (36). Pour les AVC ischémiques, par rapport aux abstinents pris comme référence, le RR a été de 0,90 (IC 95 % 0,85-0,95) pour les buveurs de moins d'un verre/jour, de 0,92 (IC 95 % 0,87 - 0,97) pour les consommateurs de 1-2 verres/jour, de 1,08 (IC 95 % 1,01 - 1,15) pour ceux avec > 2-4 verres/jour et de 1,14 (IC 95 % 1,02 - 1,28) pour les buveurs de plus de 4 verres/jour. Tandis qu'une consommation légère à modérée ne protège pas vis-à-vis des AVC hémorragiques, une consommation plus importante (> 2-4 verres/jour) est associée à une augmentation, non significative cependant, des deux types d'accidents hémorragiques et l'augmentation devient franchement significative chez les gros buveurs (> 4 verres/jour) : RR = 1,67 (IC 95 % 1,25 - 2,23) pour les hémorragies intracérébrales et RR = 1,82 (IC 95 % 1,18 - 2,82) pour les hémorragies sous-arachnoïdiennes (36).

3) MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE

En 2009, 36.500 décès ont été attribués à l'alcool dans la population masculine en France, parmi lesquels 12.000 décès liés à une maladie CV, avec un effet délétère pour une dose aussi faible que 13 g/jour (37). Une étude norvégienne a, par ailleurs, montré que de fréquents épisodes de «binge drinking» sont également accompagnés d'une augmentation de la mortalité CV, alors que les consommateurs modérés réguliers ont un risque plus faible de mortalité CV par comparaison à des abstinents ou des consommateurs peu fréquents (38).

Dans une méta-analyse, le RR ajusté pour les consommateurs d'alcool, par rapport aux non-consommateurs, a été de 0,75 (IC 95 % 0,70 - 0,80) pour la mortalité CV (21 études), de 0,75 (0,68 - 0,81) pour la mortalité coronarienne (31 études), et de 1,06 (0,91 - 1,23) pour la mortalité liée à un AVC (10 études) (32). L'analyse de la relation dose-réponse révèle que le risque minimum pour la mortalité d'origine coronarienne est observé pour une consommation de 1-2 verre(s) par jour alors que, pour la mortalité

sur AVC, le risque est minimal pour un niveau encore inférieur (≤ 1 verre/jour) (32). Dans une méta-analyse de 23 études prospectives comparant les issues CV, y compris la mortalité CV, chez les femmes et les hommes, il apparaît qu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux sexes dans les différents sous-groupes avec une consommation d'alcool légère, modérée ou importante, si ce n'est dans le groupe avec consommation modérée où les femmes ont un taux de mortalité totale significativement accru par rapport aux hommes (39).

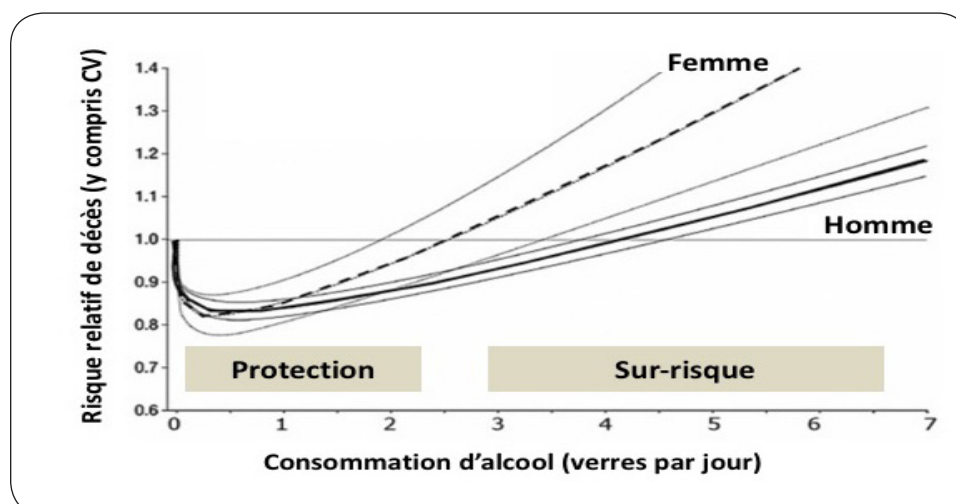
Chez les patients avec maladie CV établie, une consommation légère à modérée d'alcool (5 à 25 g/jour) est significativement associée à une incidence plus faible de mortalité CV (-22 % pour une consommation moyenne d'environ 26 g/jour). Pour ce qui concerne la mortalité totale dans cette population, il existe une courbe en J, avec une réduction maximale de 18 % pour un intervalle de dose d'alcool entre 5 et 10 g/jour (40). Dans une analyse spécifique de «The Health Professionals Follow-up Study», une étude prospective de cohorte de 51.529 professionnels de santé de sexe masculin aux Etats-Unis, chez les sujets ayant déjà présenté un infarctus du myocarde, par comparaison aux hommes abstinents d'alcool, les hazard ratio sont, respectivement, de 0,74 (IC 95 % 0,54 - 1,02) pour une dose d'alcool de 0,1 - 9,9 g/jour, 0,58 (IC 95 % 0,39 - 0,84) pour une dose de 10,0 - 29,9 g/jour, ce qui correspond à une réduction statistiquement significative de près de 50 %, et 0,98 (IC 95 % 0,60 - 1,60) pour une dose ≥ 30 g/jour (différence significative entre les quatre groupes avec un $p = 0,003$) (41).

EFFET DOSE : ANALYSE CRITIQUE DE LA COURBE EN J

Dans l'ensemble, les données disponibles suggèrent que les effets de l'alcool varient en fonction de la dose quotidienne consommée. Des doses faibles privilégient sans doute les mécanismes potentiellement favorables décrits précédemment, comme les effets anti-oxydants, tandis que les doses plus élevées mettent en route des mécanismes potentiellement délétères, comme des effets pro-inflammatoires (Figure 1). Ainsi, l'alcool pourrait être, selon les cas, le remède ou le poison (42) (Figure 1). Des effets protecteurs CV ont été rapportés chez les buveurs légers à modérés par rapport aux abstinents complets alors que des effets néfastes sont décrits chez les plus gros consommateurs. Il existe donc une courbe en J ou en U (43) (Figure 2). Cette dichotomie concerne non seulement certains facteurs de risque comme la pression artérielle (16) ou la sensibilité à l'insuline (18, 19), mais aussi la survenue d'événements CV, coronariens ou cérébrovasculaires (43, 44).

Cependant, les données disponibles dans la littérature reposent uniquement sur des données épidémiologiques dont on sait qu'elles ne sont pas exemptes de biais. Par exemple, les consommateurs modérés de vin pourraient appartenir à une classe sociale plus élevée, avec, globalement, une meilleure hygiène de vie que les consommateurs de bière, et les gros consommateurs d'alcool sont aussi plus sou-

Figure 2. Illustration de la courbe en J liant le risque de mortalité (y compris cardiovasculaire) à la dose journalière d'alcool lors d'une consommation régulière. Le risque s'accroît plus rapidement chez la femme que chez l'homme (courbes moyennes avec intervalle de confiance à 95 %).



vent des fumeurs invétérés, ce qui peut représenter un facteur confondant. En l'absence d'essais contrôlés, il faut donc être prudent dans les conclusions que l'on peut tirer de ces études observationnelles. Pour beaucoup d'individus, il n'est pas facile de maintenir leur consommation journalière dans des limites raisonnables où ils peuvent espérer un effet protecteur sur le plan vasculaire, d'autant plus que le seuil est relativement bas, en particulier pour les femmes (45, 46). Il serait de l'ordre de deux verres par jour chez les hommes et de seulement un verre par jour chez les femmes. Les experts s'accordent actuellement pour ne pas faire de recommandations de boire régulièrement des quantités modérées d'alcool dans le seul but d'obtenir une cardioprotection. En effet, les données favorables rapportées sont encore sujettes à caution alors que les effets dévastateurs d'une consommation exagérée sont, hélas, bien documentés (47). Enfin, il faut également mettre en garde contre des consommations excessives ponctuelles, comme le «binge drinking» à la mode dans certaines manifestations festives, qui ont été également reconnues pour être associées à des accidents CV majeurs.

CONCLUSION

Les relations entre la consommation d'alcool et la santé CV apparaissent complexes et non univoques. Sur le plan mécanistique, des effets favorables et défavorables sur la fonction vasculaire ont été rapportés, dépendant principalement de la dose. Sur le plan épidémiologique, de nombreuses études observationnelles plaident pour un effet protecteur d'une consommation régulière légère à modérée d'alcool, mais pour un effet défavorable en cas de consommation plus élevée, qu'elle soit régulière ou occasionnelle. Il existerait donc une courbe en J (ou en U). Le seuil de consommation optimale est cependant relativement bas (de l'ordre de grandeur de 2 verres/jour chez l'homme et 1 verre/jour chez la femme) si bien que ce seuil peut être facilement dépassé lorsqu'on connaît le pouvoir addictif de l'alcool et les nombreuses occasions qu'offre notre société d'en consommer de façon conviviale ou festive. Actuellement, il n'est pas recommandé d'inciter les personnes à boire de l'alcool dans le but d'améliorer leur pronostic CV.

BIBLIOGRAPHIE

- Piano MR.— Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res*, 2017, **38**, 219-241.
- Goel S, Sharma A, Garg A.— Effect of alcohol consumption on cardiovascular health. *Curr Cardiol Rep*, 2018, **20**, 19.
- Fernandez-Sola J.— Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol*, 2015, **12**, 576-587.
- Nguyen Trung ML, Ancion A, Tridetti J, et al.— Effets cardiovasculaires de l'alcool. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 321-325.
- Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, et al.— Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the «French paradox». *Semin Thromb Hemost*, 2010, **36**, 59-70.
- Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A.— Wine and cardiovascular health: a comprehensive review. *Circulation*, 2017, **136**, 1434-1448.
- Liberale L, Bonaventura A, Montecucco F, et al.— Impact of red wine consumption on cardiovascular health. *Curr Med Chem*, 2017, May 17. doi: 10.2174/0929867324666170518100606. [Epub ahead of print].
- de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al.— The mediterranean lecture: wine and thrombosis—from epidemiology to physiology and back. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003, **33**, 466-471.
- Rehm J, Roerecke M.— Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, **27**, 534-538.
- Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, et al.— Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Circulation*, 2016, **133**, 979-987.
- O'Neill D, Britton A, Hannah MK, et al.— Association of longitudinal alcohol consumption trajectories with coronary heart disease: a meta-analysis of six cohort studies using individual participant data. *BMC Med*, 2018, **16**, 124.
- Klatsky AL.— Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med*, 2015, **278**, 238-250.
- Kloner RA, Rezkalla SH.— To drink or not to drink? That is the question. *Circulation*, 2007, **116**, 1306-1317.
- Kema VH, Mojerla NR, Khan I, et al.— Effect of alcohol on adipose tissue: a review on ethanol mediated adipose tissue injury. *Adipocyte*, 2015, **4**, 225-231.
- Steiner JL, Lang CH.— Alcohol, adipose tissue and lipid dysregulation. *Biomolecules*, 2017, **7**, pii: E16. doi: 10.3390/biom7010016.
- Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH.— Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, **14**, 792-798.
- Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, et al.— The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 2017, **2**, e108-e120.

18. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ.— Alcohol, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 501-507.
19. Polsky S, Akturk HK.— Alcohol consumption, diabetes risk, and cardiovascular disease within diabetes. *Curr Diab Rep*, 2017, **17**, 136.
20. Huang J, Wang X, Zhang Y.— Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*, 2017, **8**, 56-68.
21. Holst C, Becker U, Jorgensen ME, et al.— Alcohol drinking patterns and risk of diabetes: a cohort study of 70,551 men and women from the general Danish population. *Diabetologia*, 2017, **60**, 1941-1950.
22. He X, Rebholz CM, Daya N, et al.— Alcohol consumption and incident diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetologia*, 2019, **62**, 770-778.
23. Hannuksela ML, Ramet ME, Nissinen AE, et al.— Effects of ethanol on lipids and atherosclerosis. *Pathophysiology*, 2004, **10**, 93-103.
24. Pownall HJ, Gotto AM, Jr.— New insights into the high-density lipoprotein dilemma. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, **27**, 44-53.
25. Kamat PK, Mallonee CJ, George AK, et al.— Homocysteine, alcoholism, and its potential epigenetic mechanism. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, **40**, 2474-2481.
26. Schlesinger N.— Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des*, 2005, **11**, 4133-4138.
27. Pownall HJ, Rosales C, Gillard BK, et al.— Alcohol: a nutrient with multiple salutary effects. *Nutrients*, 2015, **7**, 1992-2000.
28. Huang Y, Li Y, Zheng S, et al.— Moderate alcohol consumption and atherosclerosis : Meta-analysis of effects on lipids and inflammation. *Wien Klin Wochenschr*, 2017, **129**, 835-843.
29. Stewart SH.— Alcohol and inflammation: a possible mechanism for protection against ischemic heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2002, **12**, 148-151.
30. Toda M, Totoki T, Nakamura C, et al.— Low dose of alcohol attenuates pro-atherosclerotic activity of thrombin. *Atherosclerosis*, 2017, **265**, 215-224.
31. Ruf JC.— Alcohol, wine and platelet function. *Biol Res*, 2004, **37**, 209-215.
32. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al.— Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011, **342**, d671.
33. Leong DP, Smyth A, Teo KK, et al.— Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation*, 2014, **130**, 390-398.
34. Chevli PA, Ahmad MI, Jogu HR, et al.— Electrocardiographic subclinical myocardial injury and alcohol consumption: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Cardiovasc Dis*, 2018, **8**, 58-65.
35. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al.— Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, **289**, 579-588.
36. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, et al.— Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 2016, **14**, 178.
37. Guerin S, Laplanche A, Dunant A, et al.— Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*, 2013, **23**, 588-593.
38. Degerud E, Ariansen I, Ystrom E, et al.— Life course socioeconomic position, alcohol drinking patterns in midlife, and cardiovascular mortality: analysis of Norwegian population-based health surveys. *PLoS Med*, 2018, **15**, e1002476.
39. Zheng YL, Lian F, Shi Q, et al.— Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health*, 2015, **15**, 773.
40. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al.— Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **55**, 1339-1347.
41. Pai JK, Mukamal KJ, Rimm EB.— Long-term alcohol consumption in relation to all-cause and cardiovascular mortality among survivors of myocardial infarction: the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Heart J*, 2012, **33**, 1598-1605.
42. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, et al.— Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc*, 2014, **89**, 382-393.
43. O'Keefe EL, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, et al.— Alcohol and CV health: Jekyll and Hyde J-curves. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, **61**, 68-75.
44. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ.— Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**, 1009-1014.
45. Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS.— Cardiovascular effects of alcohol: A double-edged sword / how to remain at the nadir point of the J-Curve? *Alcohol*, 2018, **76**, 117-129.
46. Toma A, Pare G, Leong DP.— Alcohol and cardiovascular disease: how much is too much? *Curr Atheroscler Rep*, 2017, **19**, 13.
47. Paquot N, De Flines J, Scheen AJ.— L'alcoolisme, un modèle d'addiction aux complications somatiques multiples. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 272-280.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chuliege.be