



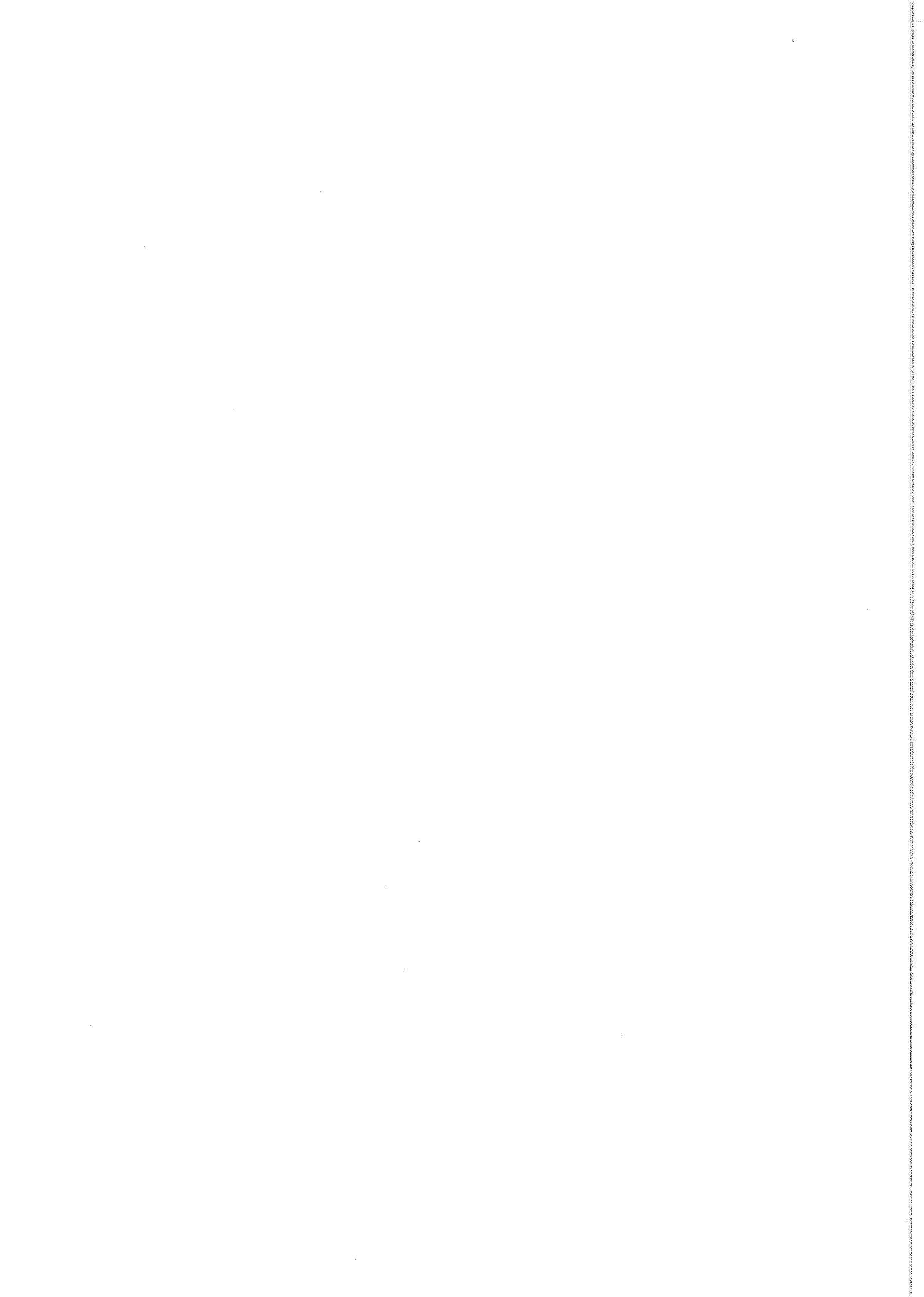
**OFFICE  
INTERNATIONAL  
DE LA VIGNE  
ET DU VIN**

**CAHIERS  
SCIENTIFIQUES ET  
TECHNIQUES**

*Vin et Maladies  
Cardiovasculaires*

---

*Groupe d'experts "Nutrition et Vin"*



Ont participé à la constitution du Cahier Scientifique et Technique  
sur le Vin et les maladies Cardiovasculaires les personnes suivantes:

Monsieur	le Professeur A. Bertelli	(Italie)
Monsieur	le Professeur J. Caen	(France)
Monsieur	le Docteur H.J.F. Hendriks	(Pays-Bas)
Madame	Elisabeth Holmgren	(Etats-Unis)
Monsieur	le Professeur J.M. Orgogozo	(France)
Monsieur	le Professeur S. Renaud	(France)
Monsieur	le Docteur P.L. Teissedre	(France)

Coordonnateur: Docteur J.C. Ruf (O.I.V.)

Conseillers Scientifiques:

Pr J.C. Cabanis (France)  
Dr R. Harding (Royaume-Uni)  
Dr A. Peixoto Menezes (Portugal)  
Pr. S. Renaud (France)  
Pr C. de la Torre (Espagne)



## AVANT-PROPOS

Les cahiers scientifiques et techniques de l'O.I.V., créés en 1994 n'ont pas pour objet de présenter des études exhaustives mais simplement de mettre à la disposition des personnes intéressées, les études, documents et travaux des groupes d'experts qui, sans cette publication, resteraient confidentiels alors qu'ils peuvent intéresser un grand nombre de personnes.

Les travaux et documents des différents experts sont édités, après approbation par les groupes d'experts de l'O.I.V. compétents sur les sujets traités.

L'objectif de cette publication est de donner les éléments d'information et de réflexion concernant les possibles effets favorables d'une consommation modérée de vin dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

Plus que tout autre domaine de la médecine et de la biologie, l'exploration des effets de la consommation de vin sur la santé est actuellement dans une phase évolutive et exige de fréquentes mises au point. Les nombreux travaux réalisés de part le monde et en particulier ceux des experts de l'O.I.V. ont permis de réaliser ce document, qui constitue une synthèse dans le domaine des maladies cardiovasculaires.

Il faut en tout cas se réjouir des développements et des progrès de la recherche en ce qui concerne les effets, bénéfiques et néfastes, de la consommation de vin sur la santé.

Cette publication n'engage que les auteurs et ne saurait de ce fait engager ni l'O.I.V. ni l'un ou l'autre de ses pays membres. En effet, seules les résolutions votées par l'Assemblée Générale ont un caractère officiel.

Le Directeur Général  
Georges DUTRUC-ROSSET



# TABLE DES MATIÈRE

	Pages
<b>1. LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES.....</b>	<b>1</b>
1.1 LES MALADIES CORONARIENNES .....	1
1.1.1. L'athérosclérose.....	1
1.1.2. La thrombose.....	2
1.2. LES MALADIES CEREBRO-VASCULAIRES.....	4
1.2.1. Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques.....	4
1.2.2. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.....	5
<b>2. LES MALADIES CARDIAQUES : DES PATHOLOGIES MULTIFACTORIELLES.....</b>	<b>7</b>
2.1. ELEMENTS DE METABOLISME IMPLIQUES DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES .....	7
2.1.1. L'hémostase.....	7
2.1.2 Les radicaux libres.....	10
2.1.2.1. Définition.....	10
2.1.2.2. Production de radicaux libres dans l'organisme.....	10
2.1.2.3. Les systèmes de défense.....	11
2.1.2.4. Attaque cellulaire par les radicaux libres .....	12
2.1.3. les lipoprotéines plasmatiques .....	15
2.1.3.2. Classes de lipoprotéines .....	15
2.2. LES FACTEURS DE RISQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES .....	19
2.2.1. Les principaux facteurs de risques.....	19
2.2.2.1. L'hypertension artérielle .....	19
2.2.2.2. Les lipides plasmatiques.....	20
2.2.2.3. Le tabac.....	21
2.2.2.4. L'obésité .....	21
2.2.2.5. Le diabète.....	21
2.2.2.6. Le stress .....	22

2.2.2.7. L'hérédité.....	22
2.2.2.8. Le sexe.....	23
2.2.2.9. La sédentarité.....	23
2.2.2.10. Le régime riche en graisses saturées.....	23
2.2.2.11. Les LDL oxydées.....	24
2.2.2.12. Les facteurs de l'hémostase.....	25
2.2.2.13. L'alcool.....	26
<b>3. EFFET DE L'ETHANOL SUR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES.....</b>	<b>27</b>
3.1. LES EFFETS TOXIQUES DE L'ALCOOL.....	27
3.1.1. Les cardiomyopathies.....	27
3.1.2. Les arythmies.....	28
3.2. AUTRES EFFETS DE L'ALCOOL.....	28
3.2.1. Hypertension.....	28
3.2.2. Maladies cardiovasculaires.....	30
3.2.2.1. Maladies coronariennes.....	30
3.2.2.2. Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC).....	40
3.2.3. Mécanismes mis en jeu.....	45
3.2.3.1. Alcool et lipoprotéines.....	45
3.2.3.2. Alcool et hémostase.....	47
<b>4. EFFET DU VIN ET DE SES COMPOSES SUR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES.....</b>	<b>51</b>
4.1. LE "PARADOXE FRANÇAIS".....	51
4.1.1. Définition.....	51
4.1.2. Le Vin: une possible explication.....	52
4.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	55
4.2.1. Les études de corrélation.....	55
4.2.2. Autres études épidémiologiques.....	60
4.2.3. Mécanismes mis en jeu.....	65
4.2.3.1. Effets antioxydants.....	65
4.2.3.2. Effets sur l'hémostase.....	69
4.2.3.3. Effets sur les lipides.....	71

<b>5. CONTRIBUTION DES EXPERTS DE L'O.I.V.....</b>	<b>73</b>
5.1. "Résumé de l'état actuel des recherches concernant la consommation modérée de vin".....	75
5.2. "Consommation de vin et accidents vasculaires cérébraux: évidence épidémiologique".....	97
5.3. "Composés dérivés du vin rouge et leurs propriétés antiathérogènes: résultats préliminaires du programme « Vin et Santé ».....	129
5.4. "Le Paradoxe Français ou le vin au secours du coronarien".....	141
5.5. "Les effets de la consommation modérée d'alcool sur le métabolisme des lipoprotéines et de l'hémostase".....	155
5.6. "Activité antiplaquettaire du resvératrol naturel et de synthèse"...	161
5.7. "Composés phénoliques du raisin et du vin et santé ».....	167
<b>6. LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES.....</b>	<b>205</b>
6.1. RECOMMANDATIONS DE QUELQUES PAYS .....	205
6.1.1. Australie .....	205
6.1.2. Canada .....	205
6.1.3. Danemark.....	206
6.1.4. Etats-Unis.....	206
6.1.5. Royaume-Uni.....	206
6.1.6. Suède .....	207
6.1.7. Nouvelle Zélande.....	207
6.2. OFFICE INTERNATIONAL DE LA VIGNE ET DU VIN (O.I.V.) .....	207
6.2.1. Résolution Oeno 3/93 .....	208
6.2.2. Résolution Oeno 9/95 .....	210
6.3. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (O.M.S.).....	210
<b>7. CONCLUSIONS .....</b>	<b>213</b>
<b>8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>215</b>
<b>9. GLOSSAIRE .....</b>	<b>239</b>



## 1. Les Maladies Cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (dont la forme la plus grave est représentée par l'infarctus du myocarde) représentent de nos jours une des premières causes mondiales de mortalité, avec 4,3 millions de décès par an, pour un total de 51 millions de mort annuelles en 1993.

Les maladies cardiovasculaires représentent en moyenne aujourd'hui la cause de plus de 30% des décès occidentaux.

Il existe principalement 2 formes majeures de maladies cardiovasculaires:

1) Les maladies coronariennes qui affectent les vaisseaux du coeur et dont l'infarctus du myocarde et la mort subite sont des formes majeures.

2) Les maladies cérébro-vasculaires qui touchent essentiellement les vaisseaux irriguant le cerveau et parmi lesquelles on distingue principalement les maladies cérébro-vasculaires ischémiques et les maladies cérébro-vasculaires hémorragiques.

### 1.1 Les maladies coronariennes

#### 1.1.1. L'athérosclérose

Les maladies par athérosclérose résultent d'un processus qui affecte la paroi artérielle et qui se développe durant la vie de l'individu. L'intervention des facteurs susceptibles d'être impliqués dans le déroulement d'un tel processus met en jeu une interaction complexe entre la paroi artérielle et certaines cellules circulantes.

L'athérosclérose est une maladie qui entraîne, par obstruction partielle ou totale des vaisseaux, en synergie avec la thrombose, une ischémie des territoires vascularisés responsables de pathologies multiples telles que l'insuffisance coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux ou l'artériopathie des membres inférieurs.

L'athérosclérose se développe aussi bien dans les artères moyennes (coronaires, carotides) que dans l'aorte et les artères vascularisant les membres inférieurs (fémorales, iliaques).

La plaque d'athérosclérose est complexe. Elle est constituée d'éléments circulants et d'éléments appartenant à la paroi artérielle, de cellules, de lipides ou de protéines. Les macrophages, les cellules musculaires lisses et les plaquettes coopèrent entre elles, en particulier par la sécrétion de facteurs de croissance.

L'athérosclérose survient en réponse à de nombreuses perturbations provoquées par différents éléments (1, 2, 3, 4).

La lésion de l'endothélium artérielle favorise l'adhésion et l'agrégation des plaquettes au sous endothélium. Les facteurs chimiotactiques et mitogéniques alors libérés vont favoriser la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi et participer à l'épaississement de celle-ci.

Par ailleurs, d'autres mécanismes peuvent intervenir dans la formation de la plaque d'athérome sans pour autant qu'il y ait une lésion de la paroi vasculaire. Lors d'une agression locale (traumatisme, infection, dépôts lipidiques, radicaux libres), les cellules de la paroi artérielle libèrent de nombreux facteurs qui provoquent l'adhésion des monocytes circulants à l'endothélium. Une fois fixés, les monocytes migrent vers l'intima et se différencient en macrophages. Parallèlement, les cellules musculaires lisses migrent de la média vers l'intima. Les macrophages et les cellules musculaires lisses s'enrichissent alors en lipides et prennent l'aspect de cellules spumeuses (5, 6). La progression de la lésion est marquée par une accumulation de cellule et de lipides extracellulaires, puis la lésion évolue par l'apparition d'une chape fibreuse constituée de cellules musculaires lisse et de collagène. Plus tard, la lésion athéroscléreuse devient thrombogène par disparition de certaines cellules endothéliales. Les plaquettes interviennent et l'on assiste alors à la formation d'un thrombus qui peut conduire à l'obstruction totale du vaisseau (figure 1) (7, 8).

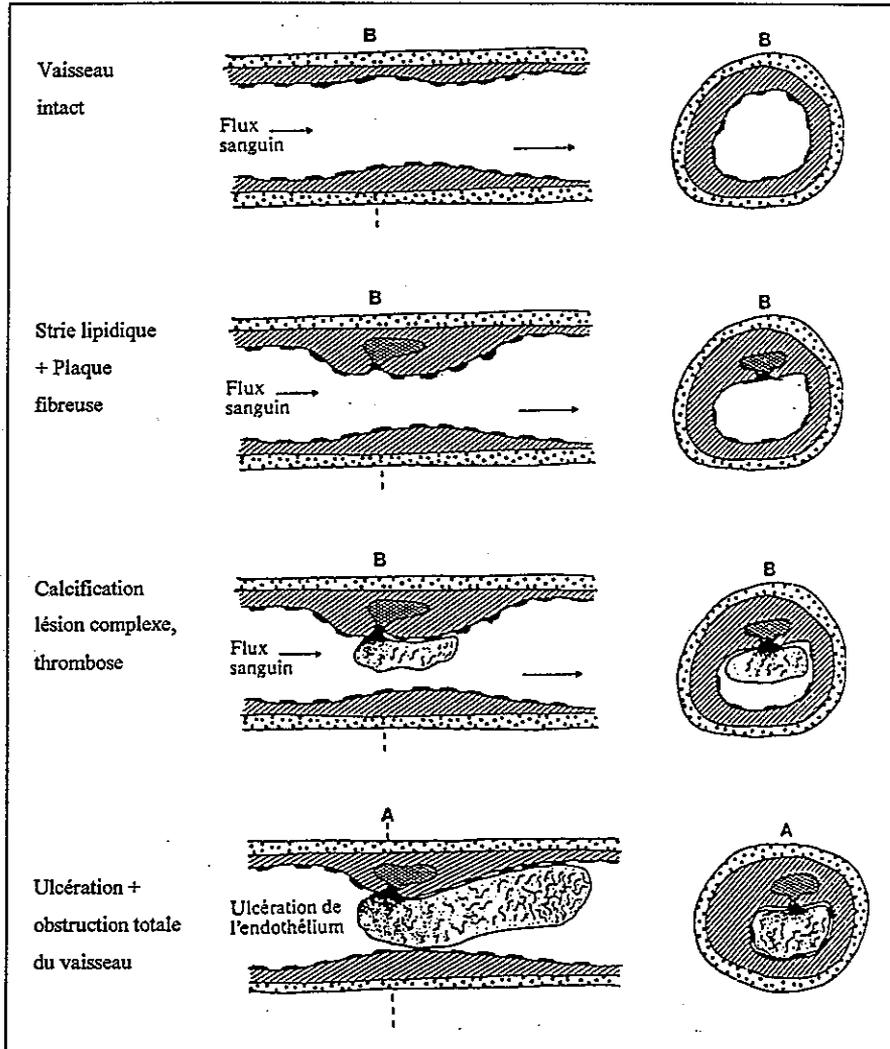
### 1.1.2. La thrombose

Les thromboses vasculaires peuvent être considérées comme une réponse de l'organisme à l'agression du vaisseau et de son contenu sanguin cellulaire et plasmatique. L'endothélium normal est une surface non

thrombogène, qu'une lésion endothéliale peut transformer en une surface thrombogène, première étape de l'initiation des thromboses et du développement de l'athérosclérose et de ses complications thrombotiques.

Après une lésion de l'endothélium, les plaquettes vont rapidement adhérer aux constituants du sous-endothélium et en particulier au collagène.

*Figure 1 : Représentation schématique de la pathogénèse des lésions d'athérosclérose.*



Les plaquettes qui adhèrent sont la source de diverses substances qui vont activer les plaquettes voisines circulantes et modifier la paroi vasculaire. De plus, la paroi vasculaire lésée va produire des substances qui vont moduler la formation du thrombus plaquettaire au niveau de la zone lésée. Le thrombus est une structure organisée et dynamique où fibrine et plaquettes se renouvellent. De plus, sous l'effet du courant sanguin le thrombus peut se fragmenter. Les embolies fibrino-plaquettaires vont alors obstruer la circulation distale. Ils sont responsables des complications organiques cérébrales, cardiaques, rénales de la maladie artérielle et contribue au développement des lésions d'athérosclérose, en s'incorporant dans la paroi (9, 10).

## 1.2. Les maladies cérébro-vasculaires

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause principale de mortalité dans les pays développés, immédiatement après les maladies cardiaques et les cancers. Les accidents vasculaires cérébraux surviennent essentiellement au delà de 45 ans. Seulement 4% de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux (ischémiques et hémorragiques) surviennent entre 18 et 45 ans (11, 12). Deux types d'AVC peuvent être différenciés: les AVC hémorragiques et les AVC ischémiques.

### *1.2.1. Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques.*

Les AVC hémorragiques représentent environ 15% du total des AVC. Les AVC hémorragiques sont souvent observés après la rupture de petits vaisseaux suite à la formation d'anévrismes sur ces vaisseaux. L'hypertension artérielle est un facteur de risque important d'apparition d'AVC hémorragiques. D'autres facteurs peuvent être impliqués comme le tabac, la consommation excessive d'alcool ou des anomalies des mécanismes de la coagulation qui favorisent les effets antiagrégants et fibrinolytiques.

### *1.2.2. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques*

Les AVC ischémiques, quant à eux, représentent environ 85% du total des AVC (13, 14). Ils sont la conséquence de l'obstruction de vaisseaux soit au niveau du cou, soit au niveau du crâne. Les facteurs de risques des accidents ischémiques cérébraux sont en général communs aux maladies coronariennes. L'hypertension artérielle est aussi un facteur de risque des accidents ischémiques cérébraux. Le risque d'AVC ischémique est aussi augmenté par le tabac, le diabète, les dyslipidémies et, en particulier, l'hypercholestérolémie. De même, l'hyperagrégabilité plaquettaire peut favoriser l'apparition d'accidents ischémiques cérébraux.



## **2. Les Maladies cardiaques : des pathologies multifactorielles.**

### **2.1. Eléments de métabolisme impliqués dans les maladies cardiovasculaires**

#### **2.1.1. L'hémostase**

L'interaction des plaquettes sanguines et des facteurs de la coagulation avec les composants de la paroi vasculaire joue un rôle primordial, d'une part dans le maintien de l'intégrité vasculaire et dans l'hémostase, et d'autre part en pathologie dans l'initiation des thromboses et dans le développement des lésions d'athérosclérose (9).

L'hémostase primaire, ou arrêt du saignement au niveau d'une brèche de la paroi vasculaire, est la première étape du processus de réparation tissulaire. Cette hémostase met en jeu plusieurs mécanismes principaux:

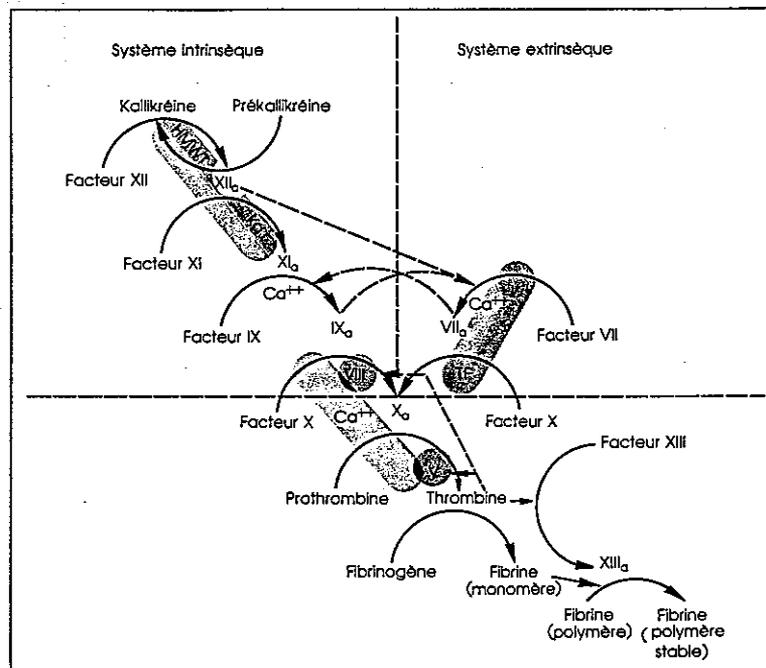
- \* la contraction et la rétractation de la paroi vasculaire lésée,
- \* l'interaction des plaquettes avec la surface lésée qui aboutit à la formation du clou plaquettaire hémostatique,
- \* l'activation de la coagulation, qui se focalise et s'amplifie à la surface de l'agrégat plaquettaire, aboutissant à la génération de thrombine et à la formation de fibrine.

La consolidation du thrombus plaquettaire constitue la deuxième étape et est obtenue par l'activation de la coagulation.

La coagulation correspond à la transformation du fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine. C'est un phénomène complexe, résultant d'une cascade d'activations enzymatiques dont l'aboutissement est la formation d'un caillot de fibrine.

Cette succession d'activation se fait grâce à deux processus : la voie endogène dans laquelle les facteurs de coagulation sont présents sous forme de précurseurs inactifs et la voie exogène dans laquelle ces mêmes précurseurs inactifs n'apparaissent que lors d'une lésion de l'endothélium vasculaire (figure 2) (15, 16, 17).

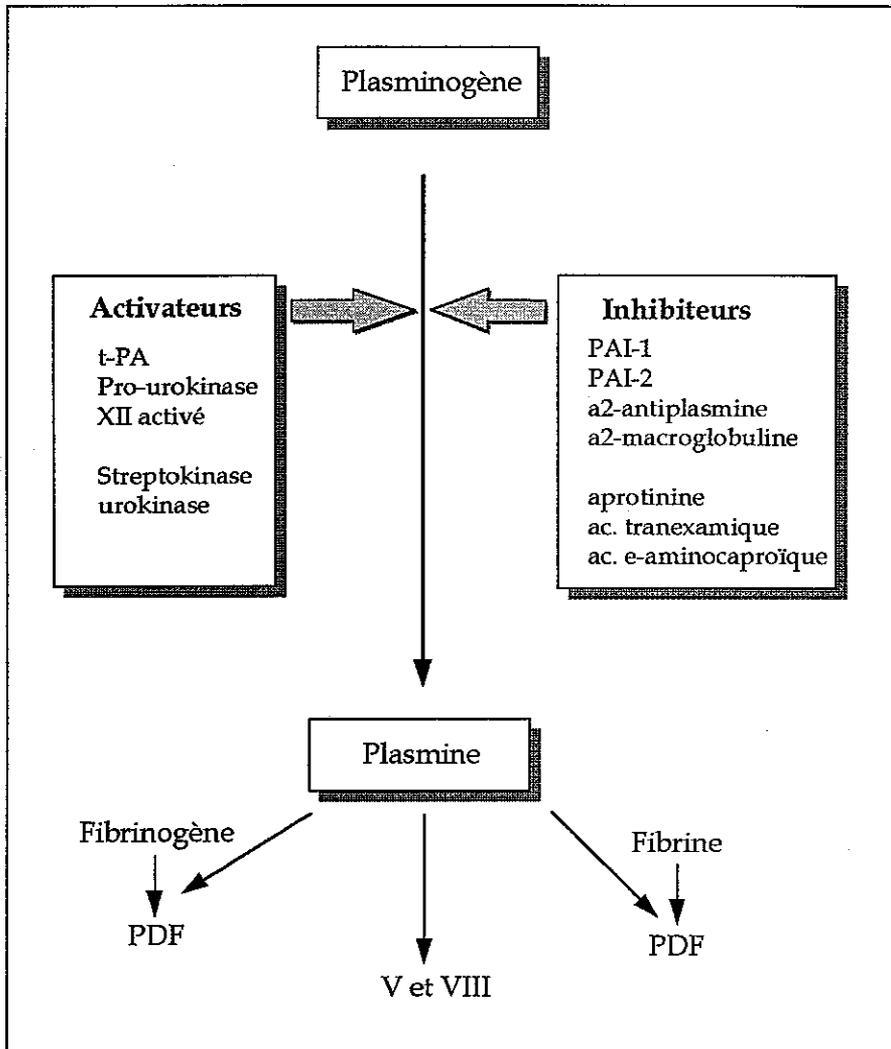
**Figure 2** : Cascade des activations de la coagulation.



Une fois le réseau de fibrine constitué, le système fibrinolytique est activé lorsque le plasminogène est converti en plasmine, enzyme protéolytique puissante capable de dégrader la fibrine. Cette réaction est catalysée, en particulier, par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), libéré par les cellules endothéliales dans les vaisseaux sanguins. La

plasmine, ainsi formée, dégrade la fibrine du thrombus et libère des substances anticoagulantes puissantes et des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF) (figure 3) (18, 19).

*Figure 3 : Représentation schématique des facteurs impliqués dans la fibrinolyse*



## 2.1.2 Les radicaux libres

L'athérosclérose est une maladie multifactorielle et progressive dont les facteurs de risque sont bien connus. De nombreuses études expérimentales et épidémiologiques suggèrent que les radicaux libres de l'oxygène jouent un rôle clé dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires ischémiques.

### 2.1.2.1. Définition

Le "status oxydatif" d'un organisme peut être défini comme une balance entre la génération de radicaux libres et leur destruction par les systèmes naturels de défense (20, 21, 22).

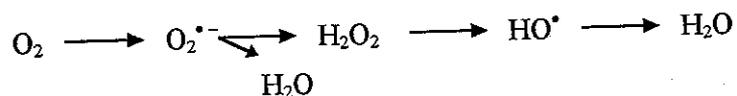
Les radicaux libres sont des espèces chimiques instables qui représentent un danger pour l'intégrité de la cellule, en effet, les radicaux libres sont reconnus responsables d'altérations cellulaires portant, par exemple, sur la fragmentation de l'ADN ou sur l'oxydation destructrice des lipides membranaires. Bien évidemment, comme tout système de régulation, il existe des systèmes de défense capables de protéger la cellule contre les effets néfastes des radicaux libres.

Il y a donc une régulation fine entre la production de radicaux libres et les systèmes de défense anti radicalaire.

### 2.1.2.2. Production de radicaux libres dans l'organisme

L'oxygène moléculaire dans son état stable est un biradical possédant 2 électrons non appariés sur son orbital externe.

La réduction de l'oxygène aboutit à des métabolites très réactifs caractérisés par la présence d'un électron célibataire. Leur production est contrôlée et correspond à la voie de réduction de l'oxygène.



On distingue donc:

- l'anion superoxyde :  $O_2^{\bullet -}$
- Le peroxyde d'hydrogène :  $H_2O_2$
- Le radical hydroxyle :  $HO^{\bullet}$

De nombreux constituants cellulaires sont capables de produire des radicaux libres ou des espèces très réactives. Les radicaux libres peuvent être produits dans l'organisme au cours de réactions d'oxydoréductions cellulaires par diverses réactions (21).

\* Des réactions endogènes : production physiologique mais en faible quantité du radical superoxyde, puis du peroxyde d'hydrogène et du radical hydroxyle (23, 24).

\* Des réactions exogènes sous l'influence du tabac, de polluants, de solvants ou de médicaments (25).

### 2.1.2.3. Les systèmes de défense

La régulation de la production de radicaux libres implique plusieurs systèmes de défense intervenant à des étapes différentes de la peroxydation (26, 27).

Les systèmes enzymatiques (28, 29)

- Superoxydes dismutases (SOD)
- Les catalases (CAT)
- La glutathion peroxydase (GPX)

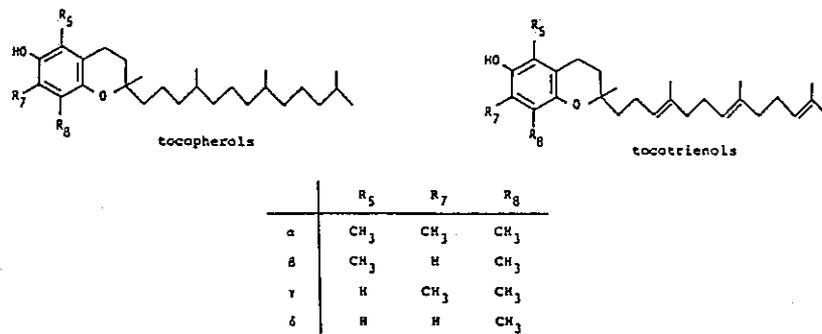
Les systèmes non enzymatiques

Certaines molécules, connues pour avoir des propriétés antioxydantes, agissent en milieu hydrosoluble tels que l'acide urique, la cystéine, le glutathion réduit et l'acide ascorbique (vitamine C) (30, 31, 32).

D'autres molécules sont actives en milieu liposoluble comme la vitamine E. Cette molécule est constituée d'une famille de composés à structure phénolique appelés tocophérols et tocotriénols (figure 4).

L'alpha tocophérol est le composé qui a la plus haute activité vitaminique. La vitamine E réagit avec les radicaux libres et les peroxydes lipidiques en formant un radical tocophéryl qui, parce qu'il est stable, stoppe la chaîne de réactions radicalaires et notamment la propagation de l'oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) (33, 34).

Figure 4 : Structure des différents tocophérols.



#### 2.1.2.4. Attaque cellulaire par les radicaux libres

##### La peroxydation lipidique

Une cible privilégiée des radicaux libres est représentée par les doubles liaisons des acides gras polyinsaturés des lipides constituant les membranes cellulaires. La peroxydation lipidique se déroule en 3 phases (35).

##### Phase d'Initiation

Un radical libre de l'oxygène, très instable chimiquement, agit au niveau d'une double liaison d'un AGPI et donne naissance à un radical lipidique, lui-même très réactif. Le radical lipidique réagit avec l'O<sub>2</sub> dissous dans la membrane pour former un peroxyde lipidique.

### Phase de propagation

Le radical peroxyde réagit à son tour avec une autre molécule AGPI pour former un hydroperoxyde et un nouveau radical lipidique; ainsi se propage une réaction en chaîne d'oxydation lipidique, provoquant une altération profonde de la structure des membranes et des organites intracellulaires.

### Phase de terminaison

Toutes les réactions d'arrêt protègent contre les effets néfastes de la peroxydation. Les antioxydants responsables de la réaction de terminaison agissent de 2 manières

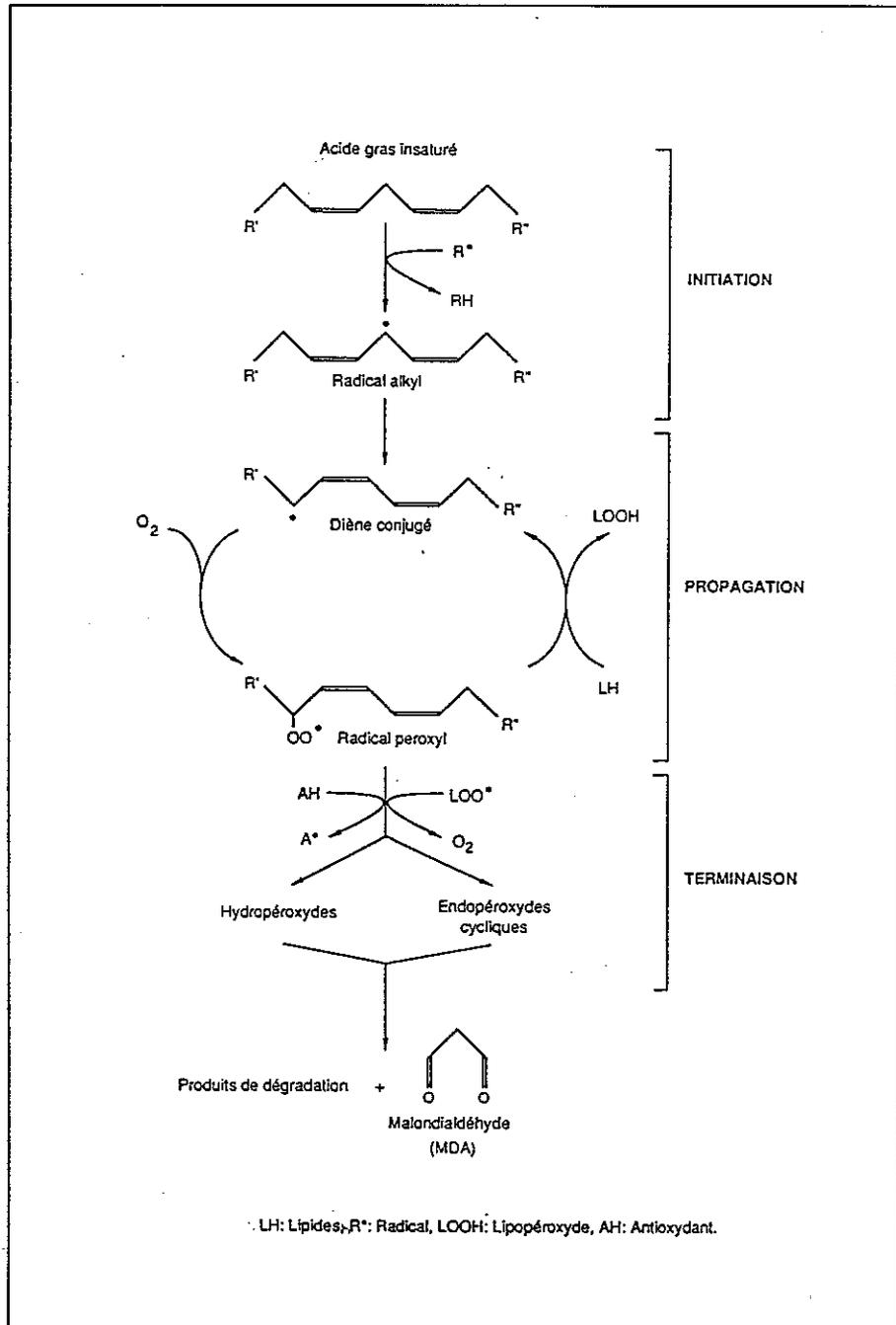
- Les antioxydants préventifs qui désactivent les précurseurs possibles des radicaux libres
- Les antioxydants disrupteurs de chaîne (Vitamine E) qui, en piégeant les radicaux peroxydes, interrompent la chaîne de propagation.

### *Autres cibles cellulaires*

Les radicaux libres peuvent provoquer de graves altérations du matériel génétique entraînant des mutations qui sont impliquées dans des processus anticancéreux (36).

Les radicaux libres peuvent aussi attaquer les protéines et les sucres aboutissant à des dénaturations pouvant altérer la fonction de certains récepteurs cellulaires associés à des réponses biologiques (37, 38).

Figure 5 : Représentation schématique de la peroxydation lipidique.



### 2.1.3. les lipoprotéines plasmatiques

#### 2.1.3.1. Structure

Le rôle du cholestérol dans les maladies cardiovasculaires est démontré de façon concordante par les études anatomiques, les constatations cliniques et les études épidémiologiques. La corrélation positive entre le taux du cholestérol dans le sang et les coronaropathies est continue mais l'incidence croît selon un mode exponentiel avec un risque accru dès 1,80 g/l de sang, pratiquement doublé à partir de 2,50 g/l et triplé au-delà de 3 g/l.

Les lipides ne sont pas solubles dans le plasma. Ils sont associés à des protéines et forment des édifices macromoléculaires appelés les lipoprotéines.

Ces lipoprotéines sont formées d'une partie centrale où se trouvent les lipides hydrophobes, c'est-à-dire les triglycérides et des esters de cholestérol. En périphérie, on trouve le cholestérol libre, les phospholipides et des protéines que l'on appelle les apolipoprotéines (figure 6).

Les lipoprotéines varient selon le type des apolipoprotéines et des lipides qui les composent (39). Le transport dans l'organisme des lipides et, en particulier du cholestérol, est très régulé et fait intervenir plusieurs classes de lipoprotéines (figure 7).

On distingue 4 grands types de lipoprotéines.

#### 2.1.3.2. Classes de lipoprotéines

Les chylomicrons

Les chylomicrons apparaissent en période postprandiale. Les lipides fournis par l'alimentation sont dégradés dans la lumière intestinale et resynthétisés dans la paroi du tube digestif. Les chylomicrons sont véhiculés par la lymphe avant de rejoindre la circulation générale. Les chylomicrons sont composés essentiellement de triglycérides et de différentes apolipoprotéines de type B48 et C (CI + CII + CIII) (40, 41).

L'apo CII est un activateur de la lipoprotéine lipase. Sous l'action de cette enzyme, les chylomicrons perdent ainsi progressivement leurs triglycérides hydrolysés en acides gras qui pénètrent en majorité dans les

cellules voisines et en glycérol qui sera capté par le foie. Les particules résiduelles sont alors captées par le foie (42, 43, 44).

#### Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL)

Le foie sécrète des VLDL natives riches en triglycérides endogènes et également porteuse de cholestérol libre.

Ces VLDL contiennent principalement de l'apo B100 et CII qui permet à la lipoprotéine lipase d'agir comme pour les chylomicrons. Les VLDL sont alors progressivement épurés de leurs triglycérides et de l'apoprotéine C et diminuent de taille et se transforment progressivement en IDL et LDL (45, 46).

#### Les lipoprotéines de basse densité (LDL)

Les LDL sont des particules de taille moyenne riches en esters de cholestérol et en apolipoprotéine B100 (47, 48).

Les LDL sont des particules athérogènes qui assurent la distribution du cholestérol aux cellules périphériques et au foie. Cette interaction est effectuée par un récepteur spécifique : le récepteur à l'Apo B/E (49).

Le cholestérol estérifié ainsi capté par la cellule va être transformé en cholestérol libre qui a plusieurs rôles fondamentaux dans la cellule.

#### Les lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les HDL natives d'origine hépatique sont riches en phospholipides et en cholestérol libre. Les principales apoprotéines sont représentées par l'Apo E et Apo C. Les HDL vont capter le cholestérol libre des cellules périphérique, qui va être ensuite estérifié par l'action d'une enzyme (LCAT) en vue d'un retour au foie qui est le seul organe capable de cataboliser le cholestérol en acides biliaires en vue de son excrétion.

Il existe, en outre, plusieurs sous-types de HDL, les HDL<sub>II</sub> et les HDL<sub>III</sub>. L'importance de ces deux sous-fractions réside dans le fait que ces particules sont liées négativement au risque de maladies cardiovasculaires.

Par ailleurs, les HDL peuvent échanger du cholestérol estérifié avec les LDL par l'intermédiaire d'une enzyme, la CETP, et qui assure un processus appelé voie de retour du cholestérol (50, 51, 52, 53, 54).

Figure 6 : Représentation schématique d'une lipoprotéine de basse densité (LDL)

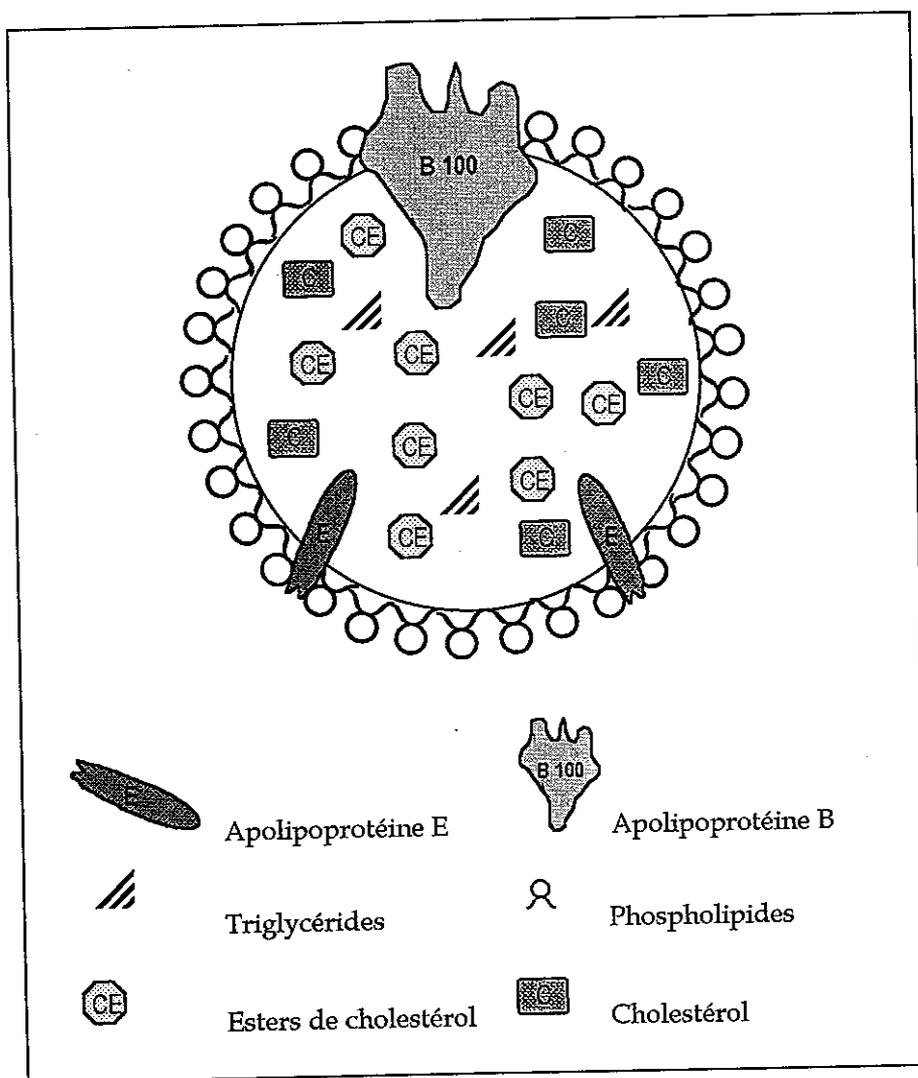
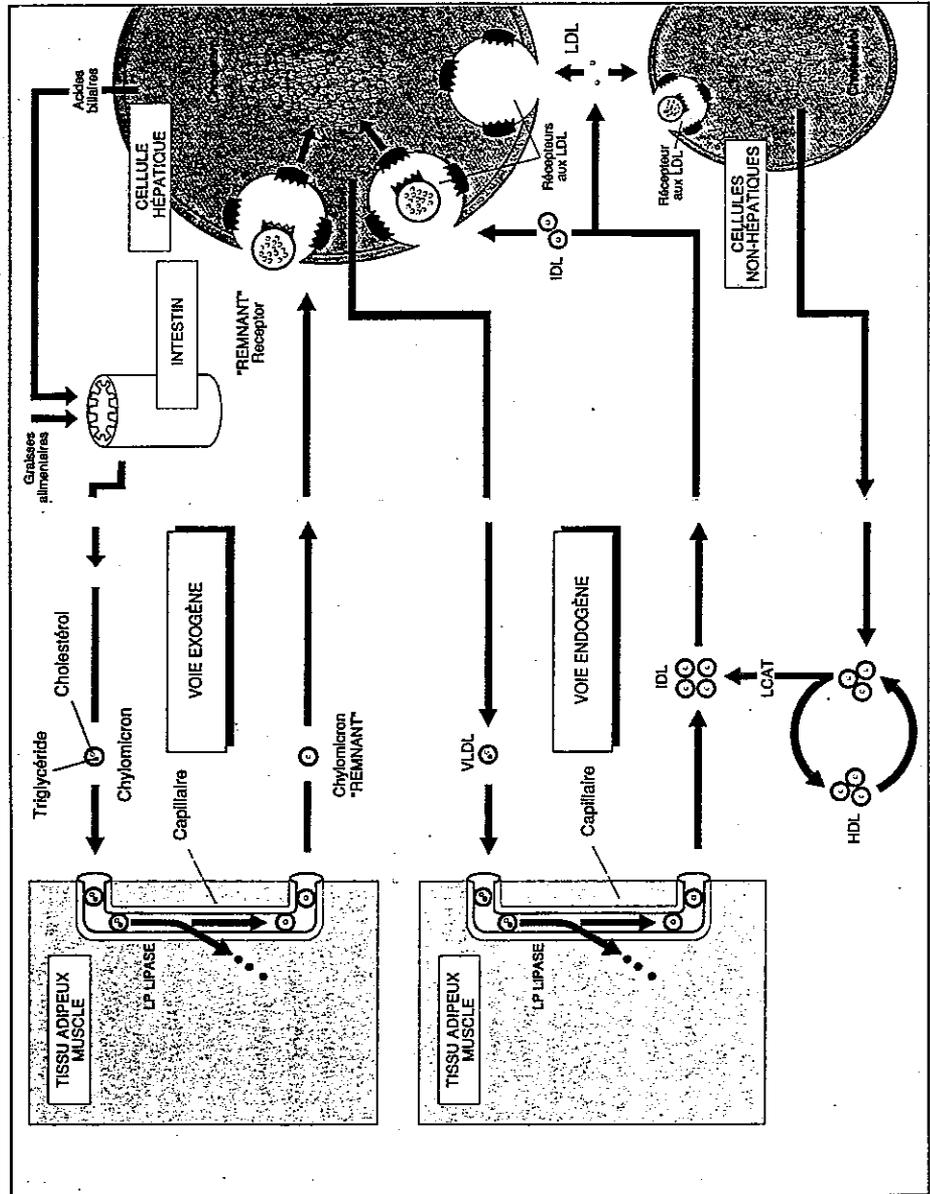


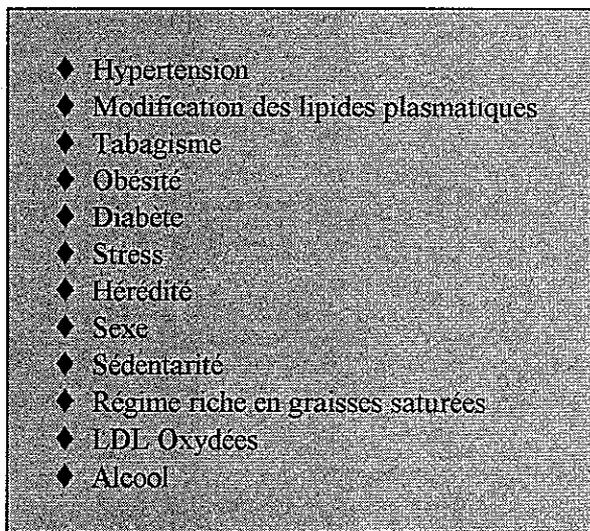
Figure 7 : Représentation schématique du métabolisme des lipoprotéines.



## 2.2. Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires

### 2.2.1. Les principaux facteurs de risques

Les principaux facteurs de risques des maladies cardiovasculaires peuvent être résumés dans le tableau ci-dessous :



◆ Hypertension
◆ Modification des lipides plasmatiques
◆ Tabagisme
◆ Obésité
◆ Diabète
◆ Stress
◆ Hérité
◆ Sexe
◆ Sédentarité
◆ Régime riche en graisses saturées
◆ LDL Oxydées
◆ Alcool

#### 2.2.2.1. L'hypertension artérielle

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.), on parle d'hypertension artérielle lorsque la pression artérielle, mesurée en position couchée, est supérieure ou égale à 160/65 mmHg lors de 3 consultations différentes.

Les relations entre le niveau de pression artérielle et la maladie coronarienne ont été évaluées par différents travaux, dont la très célèbre étude de Framingham (55). La probabilité de développer une maladie coronaire est d'autant plus importante que la pression artérielle est plus

élevée. Cette notion concerne aussi bien la pression systolique que diastolique (56).

La morbidité et la mortalité de l'hypertension artérielle tiennent à des complications d'ordre cérébral, cardiaque et rénale (57, 58).

#### 2.2.2.2. Les lipides plasmatiques

Les hyperlipoprotéïnémies (augmentation d'une seule classe de lipoprotéines) figurent au tout premier rang des facteurs de risque athérogènes. Les hyperlipoprotéïnémies sont des états caractérisés par l'augmentation d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines qui se traduit par une surcharge en cholestérol et/ou en triglycérides suivant la classe de lipoprotéines impliquée (59).

Une corrélation significative entre la présence d'une hyperlipoprotéïnémie et le risque d'athérosclérose a été mis en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques (60, 61, 62, 63).

Les conclusions de ces études révèlent que l'athérosclérose est en relation étroite avec le niveau de la cholestérolémie et, à un moindre degré, avec celui de la triglycéridémie (64).

Les hyperlipoprotéines peuvent être

- \* soit secondaires à une affection sous-jacente
- \* soit primitives; elles sont alors à prédisposition génétique.

Cependant, l'affinement des données épidémiologiques a mis en évidence que si le risque d'athérome artériel augmentait avec la concentration en cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL), il était au contraire associé de façon négative à la concentration en cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) (65, 66, 67, 68).

La lipoprotéine petit a (Lp(a)) est une lipoprotéine proche des LDL mais qui s'en distingue par une apolipoprotéine (a). Le taux de Lp(a) circulant est augmenté chez les patients coronariens en présence de lésions d'athérosclérose et chez les malades victimes d'une complication coronarienne (69, 70). De plus, le taux de Lp(a) est corrélé à l'importance

des lésions d'athéroscléroses (71). Cependant, il n'est pas encore absolument prouvé que les associations observées soient causales.

#### 2.2.2.3. Le tabac

Le tabagisme est un facteur de risque aussi bien pour les maladies cérébro-vasculaires que pour les maladies coronariennes. Le tabagisme chronique multiplie par 2 le risque de maladies coronariennes (72, 73). Par ailleurs, les modifications de la paroi artérielle, engendrées par le tabagisme chronique, associées à une augmentation de l'activité des plaquettes sanguines et à une modification des paramètres lipidiques sont considérées comme des mécanismes possibles de la promotion de sténoses coronaires (74, 75, 76).

L'interruption du tabac permet de revenir à un risque voisin de celui d'un non fumeur en 2 ou 3 ans. Par ailleurs, le tabac semble jouer un rôle particulièrement important dans l'infarctus du sujet jeune.

#### 2.2.2.4. L'obésité

La surcharge pondérale peut être appréciée de manière approximative par l'indice de masse corporel. Cet indice est égal au rapport poids/(taille)<sup>2</sup>. A travers les différentes études, il apparaît que l'obésité est un facteur de mortalité cardiovasculaire précoce (77, 78, 79). Bien que, le plus souvent la surcharge pondérale soit associée à d'autres facteurs de risque: hypertension artérielle, dyslipidémie, certaines études ont démontré que l'obésité constitue par elle-même un facteur de risque indépendant (80, 81, 82).

#### 2.2.2.5. Le diabète

Le diabète constitue un risque vasculaire dont l'importance a été documentée par de nombreuses études (83, 84, 85, 86). Dans les pays industrialisés, environ 15% de la totalité des infarctus du myocarde concernent les diabétiques. La mortalité cardiovasculaire est multipliée par deux chez les hommes et est plus que quadruplée chez la femme, par

rapport aux non-diabétiques (87). Le risque est représenté par des complications d'ordre microvasculaire par l'atteinte de vaisseaux de très petit calibre (rétinopathies et néphropathies diabétiques) et macrovasculaires (insuffisance coronarienne, accidents cérébrovasculaires) (88, 89, 90).

#### 2.2.2.6. Le stress

Le stress sans être un facteur de risque indépendant peut faire monter la tension par constriction vasculaire.

Par ailleurs, l'adrénaline, molécule libérée par l'organisme lors d'un stress, favorise le métabolisme lipidique et induit une augmentation des acides gras libres dans le courant sanguin.

Cette augmentation des AGL peut participer à la formation de lésions athéroscléreuses.

#### 2.2.2.7. L'hérédité

La prédisposition aux maladies cardiovasculaires n'est pas uniquement déterminée par des différences d'exposition à des facteurs d'environnement mais également par la présence de variants génétiques. L'hypercholestérolémie familiale en est un exemple. Cette pathologie est diagnostiquée par une hypercholestérolémie isolée en relation avec une augmentation nette des LDL. L'hypercholestérolémie familiale est une forme très athérogène de l'hyperlipoprotéïnémie.

Par ailleurs, plusieurs polymorphismes affectant les gènes codants pour différentes molécules (Apo (a), Apo B, Apo E, molécules intervenants dans les phénomènes de coagulation) sont associés à un risque accru de développer une pathologie cardiovasculaire (91, 92, 93).

Malheureusement, ces risques liés à des facteurs génétiques ne sont pas modifiables.

#### 2.2.2.8. Le sexe

L'exposition aux maladies cardiovasculaires est plus marquée chez les hommes que chez les femmes. Les oestrogènes semblent augmenter les taux de HDL alors que la testostérone les fait diminuer. Par ailleurs, on sait que la ménopause constitue un facteur de risque de la maladie coronarienne puisque les femmes âgées de 40 à 50 ans sont deux fois plus exposées si elles sont ménopausées. L'usage des contraceptifs oraux semble également élever le risque de maladies coronariennes (94, 95).

#### 2.2.2.9. La sédentarité

De nombreux résultats tendent à montrer un effet favorable d'une activité physique régulière sur l'incidence et le développement des maladies cardiovasculaires. Cette protection pourrait être due principalement à un effet sur la pression artérielle, les lipides plasmatiques et l'obésité (96, 97, 98).

#### 2.2.2.10. Le régime riche en graisses saturées

On dispose de nombreuses études épidémiologiques indiquant une relation positive entre le pourcentage de graisse ingérée et l'incidence des maladies cardiovasculaires (99). De plus, l'existence d'une corrélation entre la consommation alimentaire de graisses saturées, essentiellement d'origine animale, d'une part et l'incidence des maladies cardiovasculaires d'autre part est largement documentée (100, 101, 102, 103)

Par ailleurs, de nombreux résultats suggèrent que le remplacement des graisses saturées par des graisses polyinsaturées (rencontrées dans le poisson) ou par des acides gras monoinsaturés (présents dans l'huile d'olive) est associé à une diminution du risque coronarien.

En effet, un ensemble considérable de données a montré qu'une alimentation riche en graisses polyinsaturées a un effet hypocholestérolémiant et antiagrégant plaquettaire d'où leur intérêt dans la prévention de l'athérosclérose (104, 105, 106). Cependant, les graisses polyinsaturées sont plus sensibles à l'oxydation que les autres graisses et peuvent conduire, si leur apport est trop important, et sous certaines

circonstances, à des lésions artérielles et à la progression de l'athérosclérose.

En ce qui concerne les graisses monoinsaturées, les résultats suggèrent que les acides gras monoinsaturés et, en particulier l'acide oléique, contribuent par différents mécanismes à réduire le risque de maladies cardiovasculaires ischémiques. Ceci pourrait expliquer, en partie, pourquoi les habitants de certains pays méditerranéens, grands consommateurs d'huile d'olive, connaissent une incidence plus faible de ces maladies (107, 108).

#### 2.2.2.11. Les LDL oxydées

L'athérogénicité des LDL est très liée à leur sensibilité à l'oxydation. Les LDL oxydées sont issues de la modification de LDL par des radicaux libres de l'oxygène. Les LDL peuvent être oxydées par des mécanismes dépendants ou indépendants des cellules présentes dans la paroi artérielle (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses ou macrophages). Lorsque les LDL sont modifiées, elles peuvent s'accumuler dans les macrophages de la paroi artérielle qui s'enrichissent ainsi en lipides et deviennent des cellules spumeuses contribuant ainsi au développement de la plaque d'athérome (109, 110).

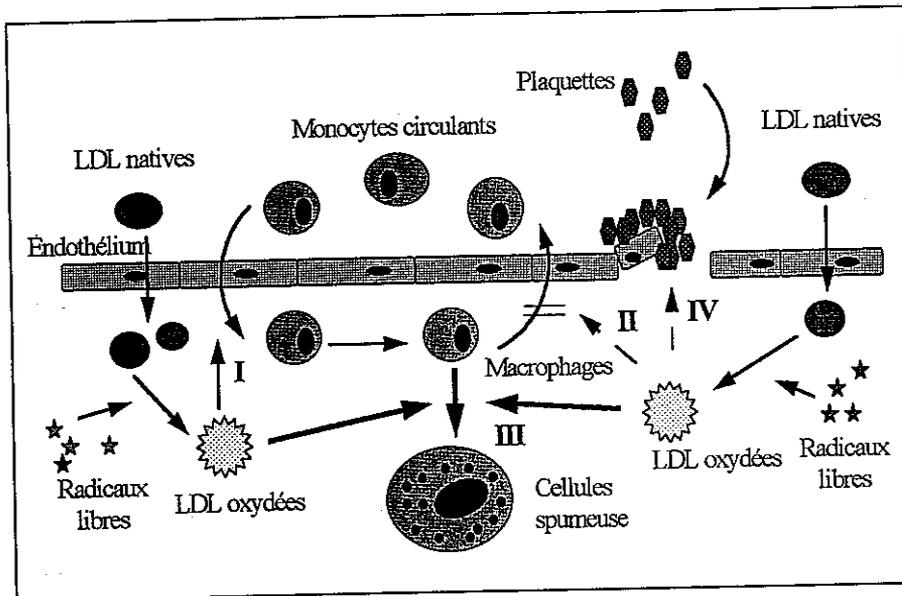
Outre leur rôle dans l'accumulation intracellulaire en cholestérol, les LDL oxydées possèdent toute une série de propriétés athérogènes (111). Les LDL oxydées possèdent des propriétés chimiotactiques pour les monocytes circulants et favorisent leur adhésion aux cellules endothéliales. De plus, les LDL oxydées inhibent la sortie des macrophages de l'intima, ce qui entraîne une accumulation importante de macrophages susceptibles de se remplir de lipides et favoriser ainsi le développement de la plaque d'athérome. Les LDL oxydées sont aussi toxiques pour les cellules endothéliales favorisant des brèches de la paroi du vaisseau en lisant ces cellules qui libèrent ainsi des radicaux libres susceptibles d'oxyder d'autres LDL (figure 8) (112, 113, 114, 115).

Les LDL oxydées ont aussi la propriété d'inhiber la fonction vasodilatatrice des cellules endothéliales (116).

Enfin, les LDL oxydées favorisent l'agrégation plaquettaire et la sécrétion de facteurs intervenant dans le développement de la plaque d'athérome.

Plusieurs moyens sont actuellement disponibles pour prévenir la formation des LDL oxydées: diminuer la quantité de LDL circulantes, et surtout augmenter le contenu en antioxydants des LDL ou du plasma.

*Figure 8 : Représentation schématique du rôle des LDL oxydées dans la pathogénie de l'athérosclérose.*



#### 2.2.2.12. Les facteurs de l'hémostase

Au cours des dernières années, de nombreux travaux tendent à montrer que les facteurs de l'hémostase et en particulier le fibrinogène, jouent un rôle majeur dans la survenue des accidents cardiovasculaires (117, 118). Parmi les facteurs positivement liés à la survenue d'accidents ischémiques, on peut citer:

- \* l'hyperactivité plaquettaire
- \* l'augmentation du facteur VII de la coagulation
- \* l'augmentation du taux de fibrinogène
- \* l'augmentation de t-PA et de PAI-1

A l'heure actuelle, les facteurs d'hémostases et en particulier le fibrinogène tiennent une place de premier plan dans la compréhension des causes des maladies cardiovasculaires (117, 119, 120, 121).

#### 2.2.2.13. L'alcool

la consommation abusive d'alcool est reconnue pour être un facteur de risque de certaines maladies cardiovasculaires (cardiomyopathies, arythmies et accidents cérébro-vasculaires). Par ailleurs, certaines études ont montré que la consommation abusive et irrégulière d'alcool pourrait expliquer l'augmentation des morts subites et de certains accidents vasculaires cérébraux.

### **3. Effet de l'éthanol sur les maladies cardiovasculaires**

Généralement, en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, il est admis qu'au-delà d'une consommation de 80 g/j commencent les effets toxiques de l'alcool (122, 123, 124). Il convient donc de séparer les effets toxiques de l'alcool, secondaires à une consommation excessive, et les autres effets liés à une consommation raisonnable de boissons alcooliques.

#### **3.1. Les effets toxiques de l'alcool**

Les consommateurs abusifs de boissons alcooliques peuvent développer des signes cliniques de dysfonctionnement cardiaque. L'alcool peut affecter le muscle cardiaque lui-même, conduisant à des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque (123, 125, 126).

##### **3.1.1. Les cardiomyopathies**

La consommation abusive d'alcool est une cause fréquente de cardiomyopathie dans les pays industrialisés de l'Ouest (127, 128).

La cardiomyopathie alcoolique est cliniquement et pathologiquement indistinguable des autres formes. Son diagnostic dépend des informations recueillies concernant la consommation de boissons alcooliques.

On estime que 20 à 30% des cardiomyopathies peuvent être attribuées à l'usage abusif de boissons alcooliques (129, 130, 131). Chez les alcooliques, dont la consommation dépassait 120 g d'alcool par jour une grande proportion de cardiomyopathies a été observée (132, 133, 134). Cependant, une consommation nettement plus basse, de l'ordre de 80g/j, peut aussi, dans certaines conditions, entraîner l'apparition de cardiomyopathies (135).

La cardiomyopathie peut être définie comme une baisse de la capacité des cellules contractiles du cœur. Cette diminution d'activité est reliée à une modification de l'équilibre électrolytique c'est-à-dire des ions responsables de la conduction électrique (136).

Par ailleurs, les modifications observées au cours des cardiomyopathies engendrées par une consommation abusive, peuvent être liées à une production importante de radicaux libres entraînant une augmentation de la peroxydation lipidique (137).

Enfin, il a été constaté que les cardiomyopathies alcooliques peuvent être réversibles chez environ 30% des patients dès l'arrêt de toute consommation d'alcool (138, 139)

### 3.1.2. Les arythmies

L'arythmie ou trouble du rythme, induit par la consommation excessive d'alcool, est liée aux modifications des impulsions électriques qui régissent l'automatisme du muscle cardiaque.

Les troubles du rythme sont fréquemment observés chez des consommateurs abusifs et irréguliers de boissons alcooliques (129).

Certaines études ont montré que la consommation abusive de boissons alcooliques est associée à une augmentation du risque de fibrillation auriculaire (140, 141). Près de 63% des patients présentant une fibrillation auriculaire sont des consommateurs excessifs (142).

De plus, l'important pourcentage de morts subites chez les alcooliques peut être expliqué, en partie, par des troubles du rythme cardiaque (143, 144).

## 3.2. Autres effets de l'alcool

### 3.2.1. Hypertension

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent que la consommation d'alcool peut être associée à une augmentation de la tension artérielle (138, 145, 146). On estime entre 10 et 30 % la proportion de

personnes souffrant d'hypertension associée à une consommation excessive d'alcool (147).

La consommation modérée d'alcool semble produire une légère augmentation de la tension sanguine alors que celle-ci est toujours trouvée significativement plus élevée chez les personnes dépendantes de l'alcool (148).

La relation entre la consommation d'alcool et l'hypertension reste une question non résolue. En effet, la grande majorité des études montrent une association entre la consommation excessive d'alcool (> 50 g d'alcool/jour) et l'hypertension (149, 150). De plus, il est démontré qu'une consommation excessive et occasionnelle est fortement associée à une augmentation de la pression sanguine (151 152).

Cependant, les résultats des études concernant les consommations modérées (de 20 - 30 g d'alcool) sont tout à fait différents.

Certaines études montrent une relation linéaire entre la consommation d'alcool et l'hypertension (153, 154, 155) alors que d'autres études suggèrent que cette relation prend la forme d'un "J". Ceci indique que les consommateurs modérés ont un risque d'hypertension plus faible comparés aux abstinents ou aux consommateurs excessifs. Cette relation est retrouvée aussi bien chez des personnes âgées que chez les jeunes adultes (156, 157, 158).

Par ailleurs, certaines études montrent que la bière ou les spiritueux ont un effet hypertenseur alors que le vin ne présenterait pas cet effet (159). Cependant, cette constatation n'est pas confirmée par d'autres auteurs (160).

Le risque d'hypertension peut augmenter avec une consommation de plus de 3 verres par jour (161, 162). En effet, une forte relation entre l'hypertension et la consommation d'alcool est observée pour des consommations supérieures à 3 verres (36 g/j) et principalement chez les hommes. Une large étude épidémiologique a montré que la pression sanguine peut être doublée chez des personnes consommant 6 verres (72 g)

et plus d'alcool par jour comparé à des non-buveurs ou des personnes ne consommant que quelques verres par jour (163).

Il est donc impossible, sur la base des connaissances actuelles, d'établir un point exact en terme de consommation d'alcool et de pression sanguine correspondant à un effet bénéfique pour la santé en fonction des tranches d'âges et du sexe. Cependant, si une relation entre la consommation excessive d'alcool et le risque d'hypertension est admise, les données montrent, en général, qu'une consommation modérée de boissons alcooliques n'est pas associée à une augmentation significative de la pression sanguine et qu'elle peut varier selon le type de boissons alcooliques (152, 164, 165).

Les mécanismes biologiques de l'hypertension dus à l'alcool font intervenir certains systèmes nerveux et hormonaux (166).

### 3.2.2. Maladies cardiovasculaires

#### 3.2.2.1. Maladies coronariennes

La grande majorité des études épidémiologiques révèle l'existence d'une relation entre la consommation modérée d'alcool et la diminution du risque de mortalité cardiovasculaire et notamment de la mortalité coronarienne. De nombreux auteurs ont analysé les données scientifiques disponibles sur ce sujet et concluent, de façon démonstrative, qu'une consommation modérée de boissons alcooliques est associée à une diminution significative du risque d'infarctus du myocarde et de la mortalité liée à l'ischémie coronaire (161, 167, 168, 169).

Le risque relatif d'accidents cardiovasculaires reste abaissé après la prise en compte des autres facteurs de risque.

Cependant, certaines critiques ont souligné l'importance du choix de groupe de référence dans ces études. En effet, certaines études anciennes n'ont pas toutes fait la distinction entre abstinentes de toujours et anciens buveurs. Ceci peut produire un biais important si le groupe de référence comprend une proportion non négligeable d'anciens buveurs qui ont arrêté

de boire pour cause de maladie alcoolique et qui sont prédisposés à un risque plus élevé (170).

Dans la plupart des autres études, et notamment les études les plus récentes, ce facteur a été pris en considération et la même relation entre la consommation de boissons alcooliques et la diminution du risque de maladies cardiovasculaires a été retrouvée.

Cette diminution du risque de maladies cardiovasculaires est observée aussi bien chez les hommes que chez les femmes. En effet, bien que les femmes soient généralement moins exposées au risque de mortalité cardiovasculaire que les hommes surtout avant la ménopause, il apparaît, néanmoins que l'incidence des coronaropathies diminue pour des consommations plus faibles que pour les hommes, de l'ordre de 1 à 2 verres par jour (171, 172). Cette différence, entre les femmes et les hommes, en ce qui concerne les quantités consommées, s'explique par le fait que les femmes sont beaucoup plus sensibles que les hommes aux maladies liées à la consommation d'alcool (173, 174).

Les résultats de l'ensemble des enquêtes rétrospectives (cas-témoins) et prospectives sont assez concordants et montrent une réduction du risque relatif de maladies coronariennes chez les sujets consommant des boissons alcooliques de façon modérée par rapport aux non-buveurs (tableau 2). Cette réduction demeure très souvent significative après prise en compte des facteurs de risques coronariens classiques.

**Tableau 1 : Résultats des principales études épidémiologiques mesurant le risque relatif d'incidence et/ou de mortalité coronariennes en fonction de la consommation de boissons alcooliques.**

(expl: risque relatif (RR) = 1,0 représente l'indice de référence; RR = 0,5 représente une baisse de 50% du risque de maladie coronarienne; RR = 2 représente un risque 2 fois plus élevé)

Etudes	Population	Consommation alcool	Risque Relatif
<b>Klatsky (174)</b> Etats-Unis 1974	Hom. + Fem.	verres/jour	
		< 3	1,0
		3-5	0,7
		6	0,4
<b>Stason (175)</b> Etats-Unis 1976	Hom. + Fem. 40-69 ans	verres/jour	
		< 6	1,0
		> 6	0,6
		onces/mois	
		0- 9	1,0
		10-29	1,0
		30+	0,7
<b>Dyer (154)</b> Etats-Unis 1977	Hommes 40-55 ans	g/jour	
		0	1,0
		1-<9	0,7
		9-34	0,6
		34	0,6
<b>Hennekens (176)</b> Etats-Unis 1979	Hommes 30-70 ans	alcool oz/jour	
		0	1,0
		< 2	0,3
		> 2	1,0
<b>Petitti (177)</b> Etats-Unis 1979	Femmes 18-54 ans	non-buveur	3,1
		buveur	1,0
<b>Ramsay (178)</b> Grande-Bretagne 1979	Hommes 50-60 ans	non-buveur	3,4
		buveur fréquent	1,0

<b>Etudes</b>	<b>Population</b>	<b>Consommation alcool</b>	<b>Risque Relatif</b>
<b>Dyer (154)</b> Etats-Unis 1980	Hommes 40-55 ans	verres/jour	
		0	1,00
		ex-buveur	2,39
		1	0,95
		2-3	0,90
		4-5	0,67
		6+	1,83
<b>Klatsky (179)</b> Etats-Unis 1981	Hom. + Fem.	verres/jour	
		0	1,00
		< 2	0,61
		3-5	0,70
		6+	0,82
<b>Marmot (180)</b> Grand-Bretagne 1981	Hommes 40-65 ans	g/jour	
		0	2,1
		0,1-9,0	1,0
		9,1-34	1,5
		34	0,9
<b>Rosenberg (181)</b> Etats-Unis 1981	Femmes 30-50 ans	non-buveurs	1,0
		buveurs réguliers	0,7
<b>Ross (182)</b> Etats-Unis 1981	Femmes 35-80 ans	non-buveurs	1,0
		> 2 verres/jour	0,4
<b>Gordon (183)</b> Etats-Unis 1983	Femmes 31-64 ans	oz/mois	
		0	1,00
		1- 9	1,05
		10-19	0,68
		20-29	0,72
		30-59	0,75
		60+	0,76

<b>Etudes</b>	<b>Population</b>	<b>Consommation alcool</b>	<b>Risque Relatif</b>
<b>Gordon (157)</b> Etats-Unis 1983	Hommes 31-64 ans	oz/mois	
		0	1,00
		1-9	0,90
		10-19	0,88
		20-29	0,75
		30-59	0,58
	60+	0,72	
<b>Colditz (184)</b> Etats-Unis 1985	Hom. + Fem. 63-85 ans	g/jour	
		0	1,0
		0,1-8,9	0,3
		9-34	0,5
	34+	0,8	
<b>Gordon (185)</b> Etats-Unis 1985	Femmes 38-73 ans	oz/mois	
		0	1,00
		1-9	1,10
		10-19	0,93
		20-29	0,55
		30-59	1,00
		60-89	0,74
	90+	0,62	
	Hommes 38-73 ans	0	1,00
		1-9	0,63
		10-19	0,68
		20-29	0,67
		30-59	0,62
		60-89	1,00
90+		1,40	
<b>Kono (186)</b> Japon 1986	Hommes	non-buveur	1,0
		ex-buveur	1,5
		occasionnel	0,6
		< 2 go (54ml)	0,7
		> 2 go (54ml)	0,7

<b>Etudes</b>	<b>Population</b>	<b>Consommation alcool</b>	<b>Risque Relatif</b>
<b>Siscovick (187)</b> Etats-Unis 1986	Hommes 25-75 ans	verre/mois	
		< 1	1,0
		< 1	0,7
		1-3	0,5
<b>Camacho (188)</b> Etats-Unis 1987	Femmes 35-80 ans	verres/mois	
		0	1,1
		1-30	1,0
		31-60	1,0
		61-90	1,0
	91+		
	Hommes 35-80 ans	0	1,3
		1-30	1,0
		31-60	1,3
		61-90	1,5
91+		1,5	
<b>Suhonen (144)</b> Finlande 1987	Hommes 40-64 ans	g/mois	
		0	1,0
		< 200	1,5
		> 200	1,5
<b>Stampfer (189)</b> Grande-Bretagne 1988	Femmes 34-59 ans	g/jour	
		0	1,0
		< 1,5	0,8
		1,5- 4,9	0,6
		5,0-14,9	0,6
		15,0-24,9	0,6
> 25	0,4		

<b>Etudes</b>	<b>Population</b>	<b>Consommation alcool</b>	<b>Risque Relatif</b>
<b>Boffetta (190)</b> Etats-Unis 1990	Hommes 40-59 ans	verres/jour	
		0	1,00
		occasionnel	0,86
		1	0,79
		2	0,80
		3	0,83
		4	0,74
		5	0,85
6+	0,92		
irrégulier	0,96		
<b>Klatsky (191)</b> Etats-Unis 1990	Hommes moy.:40,5 ans	non-buveur	1,0
		ex-buveur	1,0
		< 1 verre/mois	0,9
		< 1 verre/jour	0,8
		1-2 verres/jour	0,7
		3-5 verres/jour	0,6
		6+verres/jour	0,8
<b>Miller (192)</b> Trinidad 1990	Hommes 35-69 ans	verres/semaine	
		0	1,00
		1- 4	0,83
		5-14	0,46
15-59	0,31		
<b>Jackson (193)</b> Nouvelle-Zélande 1991	Femmes 25-64 ans	verres/semaine	
		0	1,0
		ex-buveur	1,1
		< 4	0,0
		5-14	0,0
		15-35	0,5
36-56	0,9		

<b>Etudes</b>	<b>Population</b>	<b>Consommation alcool</b>	<b>Risque Relatif</b>
<b>Jackson (193)</b> Nouvelle-Zélande 1991	Hommes 25-64 ans	verres/semaine	
		0	1,0
		ex-buveur	1,1
		< 4	0,4
		5-14	0,4
		15-35	0,4
		36-56	0,2
56+	0,5		
<b>Kono (194)</b> Japon 1991	Hommes	non-buveur	1,00
		ex-buveur	0,50
		< 30 ml/jour	1,11
		30-59 ml/jour	0,31
		> 60 ml/jour	0,13
<b>Rimm (195)</b> Etats-Unis 1991	Hommes 40-75 ans	g/jour	
		0	1,00
		0,1- 5	0,99
		5,1-10	0,79
		10,1-15	0,68
		15,1-30	0,73
		30,1-50	0,57
> 50	0,41		
<b>Farchi (196)</b> Italie 1992	Hommes 45-64 ans	alcool g/jour	
		22,7	1,00
		56,4	0,84
		77,8	0,61
		108,2	0,90
164,7	1,02		
<b>Blanchi (197)</b> Italie 1993	Femmes	verres/jour	
		0	1,0
		= 1	0,7
		> 1-2	0,8
> 2-3	1,4		

<b>Etudes</b>	<b>Population</b>	<b>Consommation alcool</b>	<b>Risque Relatif</b>
<b>Doll (198)</b> Royaume-Uni 1994	Hommes 45-78 ans suivi 1-5 ans	g/jour	
		0	1,0
		1-8	0,79
		9-16	0,84
		17-24	0,72
		25-32	0,69
		33-48	0,81
	> 48	0,77	
	Hommes 45-78 ans suivi 6-13 ans	g/jour	
		0	1,0
		1-8	0,82
		9-16	0,62
		17-24	0,51
		25-32	0,59
33-48		0,71	
> 48	0,70		
<b>Woodward (199)</b> Royaume-Uni	Hommes 40-59 ans	g/jour	
		0	1,0
		1-8	0,88
		9-17	0,93
		18-33	0,85
	> 33	0,93	
	Femmes 40-59 ans	g/jour	
		0	1,0
		1-2	0,56
		3-6	0,62
		7-10	0,71
>11	0,60		
<b>Camargo (200)</b> Etats-Unis 1997	Hommes 40-84 ans	verres / semaine	
		<1	1,0
		1-6	0,62
	>7	0,66	

Etudes	Population	Consommation alcool	Risque Relatif
<b>Camargo (201)</b> Etats-Unis 1997	Hommes 40-84 ans	verres / semaine	
		<1	1,00
		1	1,08
		>7-4	0,96
		5-6	0,82
		7	0,65
>14	0,53		
<b>Camargo (202)</b> Etats-Unis 1997 <i>(maladies artér. périphériques)</i>	Hommes 40-84 ans	verres / semaine	
		<1	1,00
		1-6	0,82
>7	0,74		
<b>Yuan (203)</b> Chine 1997	Hommes 45-64 ans	verres / semaine	
		0	1,00
		1-28	0,64
>28	0,88		
<b>Kell (204)</b> Allemagne 1997	Hom. + fem. 45-64 ans	g / jour	
		0	1,00
		1-19	0,54
		20-39	0,48
		40-79	0,63
> 80	0,48		
<b>Thun (205)</b> Etats-Unis 1997	Hom. + Fem. 30-104 ans	verres / jour	
		0	1,0
		<1	0,7
		1	0,7
		2-3	0,7
>4	0,6		

1 oz = 28,35 grammes

Si l'on considère la pathologie coronarienne, de nombreuses études, suggèrent que la relation entre la consommation de boissons alcooliques et le risque de maladies coronariennes est une courbe prenant la forme de la lettre "U" (207), avec une diminution du risque allant des abstinents jusqu'à des consommations de 30 à 40 g d'alcool par jour. Il semble donc y avoir une protection relative des consommateurs modérés de boissons alcooliques comparés aux abstinents, cette protection étant présente jusqu'à des consommations modérées de 30 à 40 g d'alcool par jour; au-delà de ces consommations, l'incidence coronaire remonte, sans toutefois atteindre le niveau des non-buveurs.

De plus, il semble que le risque de maladies coronariennes diminue à partir d'une consommation de l'ordre de 8g par jour. Cette consommation induit toutefois une faible protection (208, 209).

Dans l'ensemble, il apparaît que la consommation modérée de boissons alcooliques soit une des neuf mesures susceptibles de diminuer de façon importante le risque d'infarctus du myocarde (210).

#### 3.2.2.2. *Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)*

Les résultats concernant la relation entre la consommation de boissons alcooliques et les maladies cérébro-vasculaires sont beaucoup plus hétérogènes que pour les maladies coronariennes. Cependant, il est nécessaire de différencier les effets de l'alcool sur les accidents cérébrovasculaires ischémiques de ceux obtenus sur les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (tableau 3).

##### a) Les accidents cérébro-vasculaires hémorragiques

En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, les résultats suggèrent que le risque AVC hémorragiques augmente avec la consommation de boissons alcooliques. Cette relation est largement démontrée par de nombreuses études.

Ainsi, il apparaît que le risque d'AVC hémorragique soit augmenté dès une consommation d'alcool de 1 verre par jour. Par ailleurs, certaines études révèlent que pour des consommations supérieures à 30g d'alcool par jour le risque est de 2,5 à 5 fois supérieur aux abstinents (211, 212, 213).

#### b) Les accidents cérébro-vasculaires ischémiques

En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, qui représentent environ 70 à 85% des accidents vasculaires cérébraux, la plupart des études montrent une réduction du risque d'apparition de la maladie réduite de l'ordre de 40 à 60% par rapport aux personnes abstinentes (190, 192, 213, 214). Cependant, cette relation inverse entre la consommation d'alcool et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques n'est pas toujours retrouvée sans mettre non plus en évidence d'augmentation significative de ce risque.

**Tableau 2 : Résultats des principales études épidémiologiques mesurant le risque relatif d'incidence et/ou de mortalité des accidents vasculaires cérébraux totaux séparant les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques en fonction de la consommation de boissons alcooliques.**

(expl: risque relatif (RR) = 1,0 représente l'indice de référence; RR = 0,5 représente une baisse de 50% du risque d'AVC; RR = 2 représente un risque 2 fois plus élevé)

Études	Consommation alcool	Risque Relatif d'AVC		
		Ischémiques	Hémorragiques	Total
<b>Donahue (210)</b> Etats-Unis 1986	non-buveur	1,0	1,0	1,0
	<1 verre/jour	1,0	2,3	1,2
	1-2,7	1,2	2,5	1,3
	> 2,7	1,1	2,9	1,5
<b>Kono (186)</b> Japon 1986	non-buveur		1,0	1,0
	ex-buveur		1,0	2,3
	occasionnel		1,2	1,1
	< 3,6 verres/jour		0,9	1,2
	> 3,6 verres/jour		1,6	1,7
<b>Gordon (185)</b> Etats-Unis 1987	non-buveur			1,0
	< 2 verres/jour			0,29
	> 2 verres/jour			0,9
<b>Stampfer (189)</b> Etats-Unis 1988	g/jour Femmes			
	0	1,0	1,0	1,0
	< 1,5	0,7	2,4	0,9
	1,5- 4,9	0,4	2,9	0,6
	5,0-14,9	0,3	3,7	0,6
	15-25	0,5	2,6	0,5
	> 25			1,2

Etudes	Consommation alcool	Risque Relatif d'AVC		
		Ischémiques	Hémorragiques	Total
<b>Boffetta (190)</b> Etats-Unis 1990	verres/jour Hommes			
	0			1,00
	occasionnel			0,95
	1			0,8
	2			0,98
	3			1,1
	4			1,3
	5			1,2
6+			1,5	
<b>Klatsky (191)</b> Etats-Unis 1990	non-buveur	1,0	1,0	1,0
	ex-buveur	0,9	1,4	1,0
	< 1 verre/mois	0,5	1,5	0,8
	< 1 verre/jour	0,5	1,6	0,8
	1-2 verres/jour	0,3	1,8	0,8
	3-5 verres/jour	0,4	1,3	0,7
	6+verres/jour		4,7	1,4
<b>Jamrozik (214)</b> 1994	non-buveur			1,0
	1-20			0,43
	21-40			0,67
	41-60			0,55
	> 60			2,5
<b>Camargo (200)</b> Etats-Unis 1997	verres / semaine			
	<1			1,0
	1-6			0,56
	>7			0,72

Études	Consommation alcool	Risque Relatif d'AVC		
		Ischémiques	Hémorragiques	Total
<b>Yuan (203)</b>	verres / semaine			
Chine	0			1,0
1997	1-28			1,02
	> 29			1,65
<b>Thun (205)</b>	verres / jour			
Etats-Unis	0			1,0
1997	<1			0,7
	1			0,7
	2-3			0,8
	>4			0,7

Si l'on prend en considération les AVC hémorragiques et Ischémiques, l'ensemble des données fait apparaître que la consommation modérée (2-3 verres/jour) de boissons alcooliques induit d'une part, une diminution du risque AVC ischémiques et une augmentation du risque AVC hémorragique d'autre part. Cependant, il faut souligner que les formes hémorragiques des AVC sont les formes les plus rares dans une population mais elles sont aussi les formes les plus sévères au niveau de la mortalité par AVC.

L'ensemble des données suggère un effet bénéfique global d'une consommation modérée de boissons alcooliques contre les AVC. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse et établir une conclusion définitive.

En général, la consommation modérée de boissons alcooliques entre 10 et 40g/jour environ diminue le risque de maladie coronarienne de 30 à 50% (212, 213, 215). Cependant, au delà d'une consommation de 80g/jour,

il apparaît que le risque de maladies cardiovasculaires augmente avec la consommation (171, 216).

Ainsi, si la relation entre l'incidence et/ou la mortalité par cardiopathies ischémiques et la consommation de boissons alcooliques est une courbe en forme de "U", il apparaît, qu'en ce qui concerne l'ensemble des pathologies cardiaques (coronariennes et cérébro-vasculaires), cette relation prend plutôt une forme de "J". Ceci indique que les abstinents comme les buveurs excessifs ont un risque de maladies cardiovasculaires plus élevé que les consommateurs modérés mais que chez les buveurs excessifs le risque augmente avec la consommation (217, 218).

Les mécanismes par lesquels l'alcool pourrait jouer un rôle dans la survenue des maladies cardiovasculaires demeure au stade des investigations. Cependant, l'analyse de différentes études permet de souligner plusieurs aspects.

### *3.2.3. Mécanismes mis en jeu*

#### *3.2.3.1. Alcool et lipoprotéines*

Il est généralement admis que l'augmentation du risque de mortalité par maladies cardiovasculaires est associée à un rapport élevé entre le taux de LDL et le taux de HDL. Cependant, l'alcool exerce une action protectrice sur les maladies cardiovasculaires par le biais notamment d'une modification du rapport entre la concentration en LDL et la concentration en HDL.

- Les HDL

De nombreuses études montrent une association inverse significative entre la consommation modérée d'alcool et la mortalité cardiovasculaire, liée à l'augmentation du taux de HDL puisque ce sont eux qui sont responsables du transport du cholestérol des tissus vers le foie où ce cholestérol est éliminé. (219, 220, 221, 222).

Ils existent plusieurs formes de HDL et particulièrement les HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>. Il est généralement admis que les particules de HDL<sub>3</sub> offre une protection vasculaire moins importante que les HDL<sub>2</sub> (223).

La consommation modérée d'alcool augmente significativement tant les taux plasmatiques de HDL<sub>2</sub> que de HDL<sub>3</sub> (224, 225, 226, 227).

Par ailleurs, l'alcool stimule les oxydases microsomiales hépatiques, augmentant ainsi la synthèse des apolipoprotéines A1 et A2 qui rentrent dans la composition des HDL (228, 229, 230).

#### • Les LDL

Si l'alcool augmente le taux de HDL, il apparaît qu'une consommation modérée d'alcool diminue le taux des LDL (231, 232).

Il apparaît, pour certains auteurs que l'effet cardioprotecteur d'une consommation modérée d'alcool serait limité aux personnes présentant un profil lipidique à risque, c'est-à-dire avec un taux de LDL élevé supérieur à 5,25 mmol/l (2,03 g/l) ou un taux de HDL bas, inférieur à 1,07 mmol/l (0,41 g/l). Pour des concentrations en HDL plus élevées l'effet protecteur disparaîtrait (233, 234). Cependant, cet effet lié aux concentrations respectives en LDL et HDL n'est pas retrouvé dans d'autres études (207, 235).

Par ailleurs, l'action de l'alcool sur le profil lipidique, en particulier sur les lipoprotéines plasmatiques, ne semble constituer que la moitié de l'effet protecteur observé lors de consommation modérée de boissons alcooliques. Dans le « Heart Honolulu program » une partie de la protection cardiovasculaire passait par une élévation des HDL (50%), une baisse des LDL (18%), mais cela était contrebalancé, pour 17% des cas, par une augmentation de la pression sanguine (236).

Aussi, il semble que l'augmentation du cholestérol HDL relative à une consommation d'alcool qui a été très souvent proposée comme le principal mécanisme expliquant de la baisse de la mortalité cardiovasculaire, en agissant indirectement sur la formation d'athérosclérose, ne peut expliquer, qu'en partie, et pour moitié, l'effet protecteur de l'alcool (200, 237).

L'autre moitié de la protection semble être imputable à son action sur les paramètres de l'hémostase.

### 3.2.3.2. Alcool et hémostase

- Action sur le système fibrinolytique

Par ailleurs, même une consommation récente de boissons alcooliques induit un effet protecteur (238), ce qui suggère un mécanisme beaucoup plus rapide que les modifications des lipoprotéines.

Plusieurs études ont souligné que les facteurs impliqués dans le système fibrinolytique pouvaient expliquer en partie l'effet protecteur d'une consommation modérée de boissons alcooliques. En effet, il a été montré que la consommation de boissons alcooliques entraîne une augmentation de la sécrétion de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) (239, 240, 241). Le t-PA est une enzyme qui joue un rôle central dans la régulation de la fibrinolyse intravasculaire en activant la transformation du plasminogène en plasmine. Normalement, le t-PA agit en prévenant la formation de thrombus et en dissolvant les thrombus déjà existants. Son augmentation contribuerait ainsi à un effet bénéfique vis-à-vis des maladies coronariennes et en particulier sur le métabolisme de l'hémostase (242, 243).

Parallèlement, certaines études n'ont pas rapporté d'augmentation du t-PA mais une augmentation du plasminogène qui est le précurseur de la plasmine, enzyme responsable de la lyse du thrombus (244). Dans d'autres études, l'augmentation de l'activité fibrinolytique augmente avec une consommation modérée d'alcool alors que le taux de fibrinogène semble être diminué (245, 246).

- Action sur l'agrégation plaquettaire.

De même, depuis longtemps, l'éthanol est connu pour avoir un pouvoir protecteur *in vivo* sur les thromboses et en particulier sur l'activité des plaquettes sanguines qui sont directement impliquées dans ce type de maladie (247).

De nombreuses études ont démontré que l'alcool pouvait inhiber l'agrégation plaquettaire ainsi que la sécrétion de celles-ci (248, 249, 250, 251, 252).

Il apparaît, en outre, que cet effet inhibiteur de l'alcool est rapidement perdu et qu'il est suivi d'un phénomène de rebond au cours duquel l'activité des plaquettes sanguines est augmentée par rapport à leur activité normale.

Cet effet rebond a été observé 1 à 2 heures après l'ingestion aiguë d'alcool (253, 254) mais aussi chez des patients alcooliques en période de détoxification. (255). Par ailleurs, cet effet rebond a été associé à l'augmentation des maladies coronariennes, des morts subites et des accidents vasculaires cérébraux chez des buveurs excessifs après un épisode d'ivresse.

Les études sur les effets aigus de l'éthanol révèlent que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire se produit de 10 à 30 minutes après l'ingestion et que cet effet inhibiteur est suivi environ 60 minutes après d'un effet rebond (253).

Ces études indiquent donc que l'effet aigu de l'éthanol est transitoire et peut expliquer le fait que certaines études, en fonction du temps de prélèvement, n'observent pas une inhibition de l'activité des plaquettes sanguines (251).

Les études à long terme chez l'homme, montrent que la réponse des plaquettes sanguines induites par différents inducteurs (ADP, collagène...) est inversement reliée à la consommation d'alcool.

Finalement, les résultats de différentes études montrent une relation très étroite entre les effets de l'alcool sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et sur les maladies coronariennes (256, 195).

L'action de l'éthanol sur l'agrégation plaquettaire serait en partie liée à l'inhibition de la formation de thromboxane (251, 257, 258, 259) en inhibant l'activité de la phospholipase A2 des plaquettes (260, 252).

Par ailleurs, l'alcool augmente le taux sanguin de prostacycline, un puissant vaso dilatateur et antiagrégant plaquettaire (257).

L'effet rebond serait dû à une augmentation du niveau des peroxydes lipidiques (261, 262).

<b>Mécanismes impliqués dans les effets de l'alcool sur les maladies cardiovasculaires</b>	
<b>Effets négatifs</b>	<b>Effets positifs</b>
cardiomyopathies	diminution des maladies coronariennes
arythmies	diminution des AVC ischémiques
augmentation des AVC hémorragiques	diminution de l'agrégation plaquettaire
augmentation des morts subites	amélioration des paramètres de la coagulation
	amélioration des paramètres lipidiques
hypertension	



## 4. Effet du vin et de ses composés sur les maladies cardiovasculaires.

### 4.1. Le "Paradoxe Français"

#### 4.1.1. Définition

Le "Paradoxe Français" peut être défini par le fait que pour un même niveau de facteurs de risque, le nombre de crises cardiaques est plus faible en France que dans les autres pays à l'exception du Japon.

Certaines études et, notamment le projet MONICA (Monitoring Cardiovascular Disease), lancé par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.), ont confirmé ce paradoxe français. Les résultats de ce programme montrent que la France présente une faible mortalité coronarienne alors que les principaux facteurs de risque (consommation de lipides alimentaires, hypertension, cholestérol) sont semblables à ceux des pays à forte mortalité coronarienne (tableau 3) (263).

De plus, de nombreuses études épidémiologiques ont révélé que le taux des maladies coronariennes dans la plupart des pays occidentaux est positivement lié à la consommation excessive de graisses saturées. Cependant la situation en France est paradoxale, puisque, pour une même consommation de graisses, le taux de mortalité par maladies coronariennes est beaucoup plus faible que dans les autres pays.

*Tableau 3 : Taux de mortalité (pour 100 000) dans certains centres de l'étude MONICA après correction pour l'âge.*

	Mortalité coronarienne	Mortalité cardiovasculaire	Mortalité totale
Japon	33	144	512
Toulouse	78	140	575
Strasbourg	102	216	887
Lille	105	224	1041
Stanford	182	266	708
Belfast	348	445	933
Glasgow	380	501	1179

#### 4.1.2. Le Vin: une possible explication

C'est en 1979 que certains auteurs ont suggéré que la mortalité cardiaque était diminuée significativement et de façon proportionnelle à la consommation de vin (265).

Si on compare les statistiques des 21 pays les plus industrialisés, il apparaît, en effet, que la mortalité coronarienne est beaucoup mieux liée statistiquement à la consommation de vin qu'à la consommation d'alcool ou de légumes, fruits et graisses végétales comme certaines études ont semblé le suggérer (figures 9 et 10) (266).

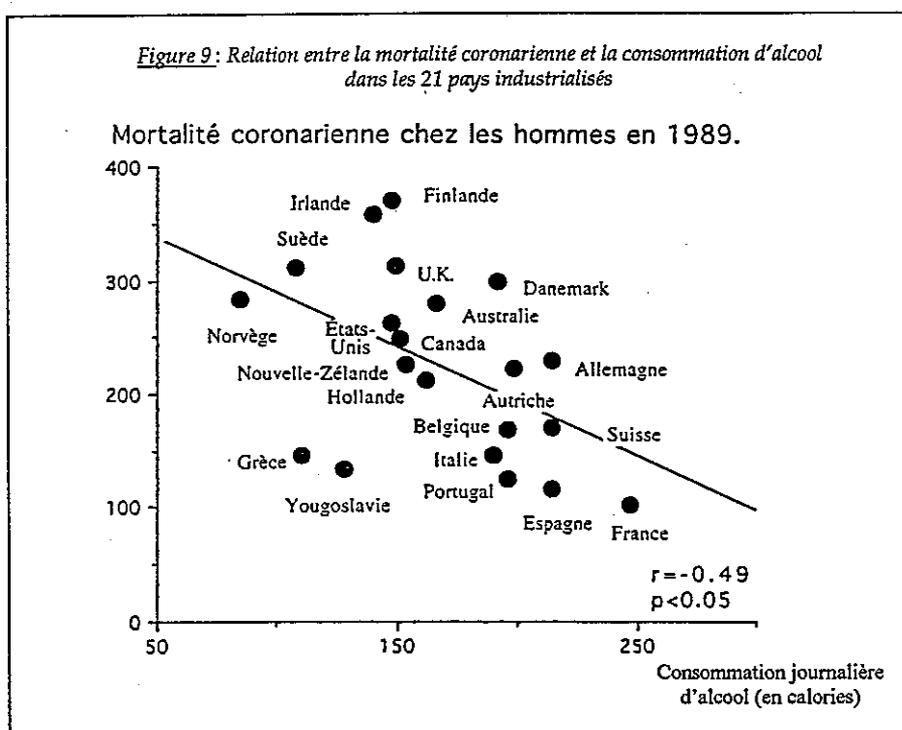
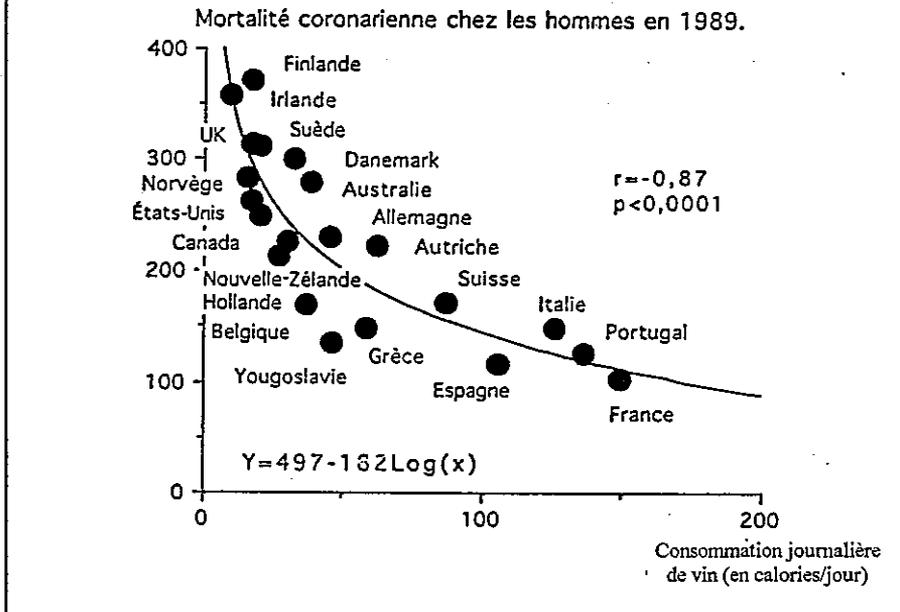
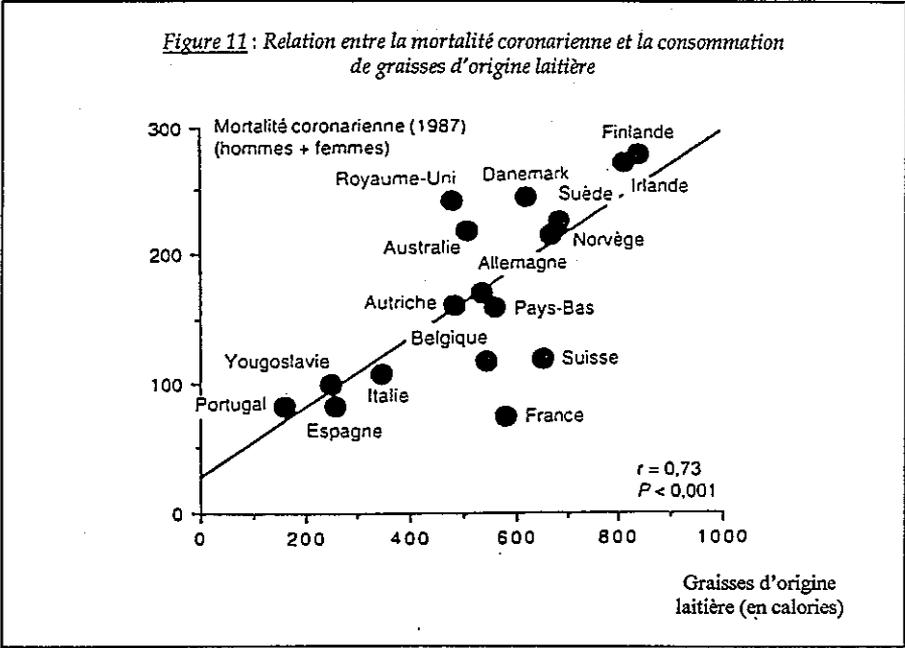


Figure 10: Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de vin dans les 21 pays industrialisés

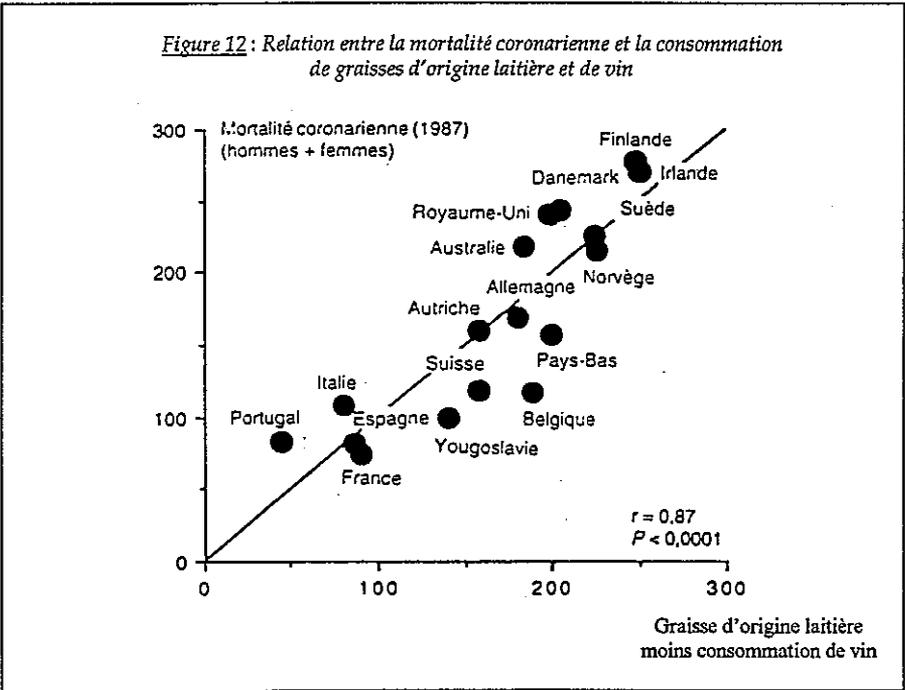


Comme il a été précisé précédemment, la consommation de graisses animales (riches en acides gras saturés), à l'exception du fromage, a été associée, statistiquement, à la mortalité coronarienne, ce qui n'est paradoxalement pas le cas pour la France puisque pour une consommation de graisses, semblable à certains pays, la mortalité coronarienne y est plus faible (figure 11).

Cependant, si dans le calcul on introduit d'autres facteurs alimentaires, seul le vin modifie de façon significative cette relation. La France qui se situait dans une situation paradoxale auparavant, se retrouve désormais dans une situation comparable aux autres pays. Cette constatation suggère donc que la consommation de vin peut expliquer le phénomène du Paradoxe Français (figure 12) (267, 268).



Renaud S., De Lorgeril M. Wine, Alcohol, Platelets and Coronary heart Disease Vol, Issue page © by the Lancet Ltd, 1992



Renaud S., De Lorgeril M. Wine, Alcohol, Platelets and Coronary heart Disease Vol, Issue page © by the Lancet Ltd, 1992

## 4.2. Données épidémiologiques

Si les données épidémiologiques sont concordantes et montrent un effet protecteur des boissons alcooliques sur les cardiopathies ischémiques, de nombreux chercheurs ont tenté de distinguer les différents effets des diverses boissons alcooliques en s'intéressant tout particulièrement au vin.

Différents travaux épidémiologiques ont fourni, au travers d'études de corrélation au niveau de populations, des arguments convaincants en faveur de l'existence de liens spécifiques entre la consommation modérée de vin et la diminution des maladies cardiovasculaires.

De même, certaines études prospectives ont démontré clairement la supériorité du vin et, à un moindre degré, de la bière par rapport aux autres boissons alcooliques.

Cependant, cette constatation n'est pas partagée par tous les scientifiques, qui suggèrent que la protection vis-à-vis des maladies cardiovasculaires est liée à l'alcool en général plutôt qu'aux autres composants des différents types de boissons alcooliques (269).

De même, d'autres auteurs ont suggéré que la forte consommation de légumes et de fruits frais peut expliquer le faible taux de maladies cardiovasculaires en France (266). Cependant, il faut noter que certains pays qui consomment des quantités importantes de légumes et de fruits frais n'ont pas la même protection que celle observée en France (270). Aussi, si une alimentation riche en légumes et en fruits frais qui constitue la base d'une alimentation saine peut contribuer à une baisse des maladies cardiaques et d'autres maladies, cette consommation ne semble pas pouvoir expliquer entièrement le fameux "Paradoxe Français".

### 4.2.1. Les études de corrélation

Les études épidémiologiques de corrélation ou "écologiques" se caractérisent par la détermination simultanée à la fois de l'exposition et de la maladie. A titre d'exemple, une corrélation sera évaluée entre la mortalité par maladie coronarienne dans un pays donné ou dans un

ensemble de pays et la consommation de boissons alcooliques. Une des limitations de ces études réside dans le fait qu'on établit une corrélation entre deux valeurs moyennes au niveau des groupes sans que cela implique que le paramètre étudié soit effectivement plus fréquent chez les sujets qui développent la maladie que chez ceux qui ne la développent pas mais on peut percevoir un lien malgré le caractère imparfait des paramètres utilisés (271).

Au niveau des études de corrélation, la grande majorité démontre que la consommation de vin est inversement reliée à la mortalité par maladies coronariennes. Cette relation inverse avec le vin existe aussi bien chez les hommes que chez les femmes, alors qu'elle est beaucoup moins forte avec les spiritueux et inexistante avec la bière (tableau 4).

Par contre, les études prospectives se caractérisent par l'étude de 2 groupes comparables, à partir d'une population d'étude, dont l'un est exposé et l'autre pas. La difficulté dans ce genre d'étude est de bénéficier de 2 groupes comparables vis-à-vis des autres paramètres à l'exception du paramètre étudié (272).

Il est important de noter que les premières études réalisées aux Etats-Unis n'observent pas de différences significatives entre les différentes boissons alcooliques. Plus récemment, de nombreuses études prospectives ont montré un effet protecteur supérieur du vin par rapport aux autres boissons alcooliques (Tableau 5).

En général, du point de vue épidémiologique, la grande majorité des études de populations, études dites "écologiques" et de nombreuses études prospectives montrent une très forte association entre la consommation de vin et la diminution de la mortalité cardiovasculaire, alors que cette association est plus faible avec la bière ou les spiritueux.

**Tableau 4** : Principales études de corrélation ou "écologiques" liant la consommation de vin et la mortalité coronarienne. (une valeur négative indique une relation inverse; plus la valeur est élevée, plus la relation est forte)

Etudes	Patients	Type d'alcool	Corrélation	Commentaires	
St Leger (264) 1979 18 pays développés	homme age 55-64	vin	-0,70	Maladies coronariennes	
		bière	0,23		
		spiritueux	-0,26		
		alcool total	-0,70		
	femme	vin	-0,61		
		bière	0,31		
		spiritueux	-0,32		
		alcool total	-0,58		
	homme	vin	0,13	Maladies cérébrovasculaires	
		bière	0,14		
		spiritueux	-0,35		
		alcool total	0,15		
	femme	vin	-0,14		
		bière	0,17		
		spiritueux	-0,51		
		alcool total	-0,16		
LaPorte (272) 1980 20 pays	Hommes âge 55-64	vin	-0,65	Maladies coronariennes (cor. simple)	
		bière	0,51		
		spiritueux	-0,03		
		alcool total	-0,54		
		vin	-0,62		(cor. partielle)
		bière	0,15		
		spiritueux	-0,29		
		alcool total	-0,65		

Etudes	Patients	Type d'alcool	Corrélation	Commentaires
<b>LaPorte (272)</b> 1980 Etats-Unis	H. et F.	vin bière spiritueux	-0,41 -0,61 -0,07	Maladies coronariennes
<b>Werth (273)</b> 1980 Etats-Unis	H. et F.	vin	-0,49; -0,58	Maladies coronariennes
<b>Schmidt (274)</b> 1981 Etats-Unis	H. et F.	vin bière spiritueux	-0,28 NS -0,26	Maladies coronariennes
<b>Nanji (275)</b> 1985 27 pays	Hommes	vin bière	-0,75 0,60	Maladies coronariennes
<b>Nanji (276)</b> 1986 22 pays	Hommes	vin bière	-0,50 0,32	Maladies coronariennes
<b>Hegsted (277)</b> 1988 18 pays	Hommes	vin (inverse) bière spiritueux	p<0,01 NS NS	Maladies coronariennes
<b>Renaud (266)</b> 1992 17 pays	H. et F. âge 35-64	vin bière spiritueux	-0,87 NS NS	Maladies coronariennes

Etudes	Patients	Type d'alcool	Corrélation	Commentaires
<b>Criqui (278)</b> 1994 21 pays	H. et F. âge 35-74	vin (sauf alcool)	-0,58 (1965) -0,63 (1970) -0,66 (1980) -0,64 (1988)	Maladies coronariennes tous les pays
		éthanol du vin	-0,63 (1965) -0,67 (1970) -0,69 (1980) -0,66 (1988)	
		Vin (sauf alcool)	-0,65 (1965) -0,70 (1970) -0,82 (1980) -0,81 (1988)	tous les pays excepté le Japon
		éthanol du vin	-0,68 (1965) -0,72 (1970) -0,83 (1980) -0,82 (1988)	
		éthanol total	-0,39	
		éthanol du vin	-0,66	
<b>Messner (279)</b> 1996 Suède 24 régions	Hommes  Femmes	vin bière spiritueux	-0,37 -0,26 -0,09	Maladies coronariennes
		vin bière spiritueux	-0,57 -0,18 -0,06	

## 4.2.2. Autres études épidémiologiques

**Tableau 5 : Principales études épidémiologiques mesurant le risque relatif de mortalité coronarienne et cardiovasculaire en fonction de la consommation de vin et des autres boissons alcooliques et la mortalité coronarienne.**

(expl: risque relatif (RR) = 1,0 représente l'indice de référence; RR = 0,5 représente une baisse de 50% du risque d'AVC; RR = 2 représente un risque 2 fois plus élevé)

Etudes	Type d'alcool	Consommation	Risque Relatif
<b>Hennekens (176)</b> 1979 Etats-Unis Hommes	vin	oz/jour	RR
		0	1,0
		< 2	0,3
	bière	> 2	1,0
		0	1,0
		< 2	0,3
	spiritueux	> 2	1,0
		0	1,0
		< 2	0,2
<b>Kozarevic (280)</b> 1980 Yougoslavie Hommes	vin	verres/jour	RR
		< 1	1,0
		> 1	0,7
	bière	< 1	1,0
		> 1	0,7
		< 1	1,0
	spiritueux	> 1	0,8
		< 1	1,0

Etudes	Type d'alcool	Consommation	Risque Relatif
<b>Kaufmann (281)</b> 1985 Etats-Unis Hommes	vin	oz/semaine	
		0	1,0
		< 5	1,2
		5- 9	1,8
		10-19	2,4
	bière	0	1,0
		< 5	1,3
		5- 9	1,1
		10-19	1,2
		> 20	1,1
	spiritueux	0	1,0
		< 5	1,1
		5- 9	1,3
		10-19	1,7
		> 20	1,0
<b>Friedmann (282)</b> 1986 Etats-Unis	vin	verres/jour	
		0	1,00
		2	0,25
	bière	0	1,00
		2	0,49
	spiritueux	0	1,00
2		0,66	

Etudes	Type d'alcool	Consommation	Risque Relatif
<b>Stampfer (189)</b> 1988 Royaume-Uni	vin	g/jour	
		0	1,0
		< 5	0,9
	bière	> 5-45	0,4
		0	1,0
		< 5	0,3
	spiritueux	> 5-45	1,0
		0	1,0
		< 5	1,1
<b>Rimm (195)</b> 1991 Etats-Unis	vin	> 5-45	0,7
		0	1,0
	bière	verres/jour	
		0	1,00
	spiritueux	2	0,98
		0	1,00
<b>Farchi (196)</b> 1992 Italie Hommes	vin	2	0,80
		0	1,00
		2	0,80
		0	1,00
		2	0,55
		2	0,55
1992 Italie Hommes	vin	g/jour	
		22,7	1,00
		56,4	0,84
		77,8	0,61
		108,2	0,90
164,7	1,02		

Etudes	Type d'alcool	Consommation	Risque Relatif
<b>Bianchi (197)</b> 1993 Italie Femmes	alcool	verres/jour	
		0	1,0
		= 1	0,7
		> 1-2	0,8
		> 2-3	1,4
	> 3	2,6	
	vin	0	1,0
		= 1	0,7
		> 1-2	0,9
		> 2-3	1,8
		> 3	2,4
	Bière	0	1,00
		2	1,30
	Spiritueux	0	1,00
2		1,9	
<b>Klatsky (191)</b> 1992 Etats-Unis Hom. et Fem.	Vin	verres/jour	
		<2	1,00
	>2	0,5	
	bière	<2	1,00
		>2	0,7
	spiritueux	<2	1,00
		>2	0,6

Etudes	Type d'alcool	Consommation	Risque Relatif
<b>Gronbaek (283)</b> 1995 Danemark Hommes	vin	verres/jour	
		0	1,00
		1-2	0,47
	bière	3-5	0,44
		1,00	
		1-2	0,79
	spiritueux	3-5	0,72
		0	1,00
		1-2	1,16
<b>Klatsky (284)</b> 1997 Etats-Unis Hom. et Fem.	vin	verres/jour	
		1-2	1,0 (2 sexes)
		1-2	1,0 (hommes)
	Bière	1-2	0,9 (femmes)
		1-2	0,9 (2 sexes)
		1-2	0,8 (hommes)
	Spiritueux	1-2	1,0 (femmes)
		1-2	1,1 (2 sexes)
		1-2	1,0 (hommes)
<b>Renaud (285)</b> 1998 France Hommes	vin	g/jour	
		0	1,0
		1-21	0,83
		22-32	0,65
		33-54	0,72
		55-76	0,73
		77-128	0,67
		>128	0,75

Si dans de nombreuses études, la bière, le vin et les spiritueux ont un effet identique vis-à-vis des maladies cardiovasculaires, d'autres résultats suggèrent une plus forte réduction du risque de mortalité cardiovasculaire avec une consommation modérée de vin.

Par ailleurs, certaines études expérimentales indiquent que le jus de raisin ou des extraits de vin provoque les mêmes résultats que le vin lui-même, ce qui tend à montrer que les composés spécifiques du vin pourraient être en partie responsable de cet effet protecteur.

Les résultats des études épidémiologiques sur les effets cardio-protecteurs de la consommation modérée de vin peuvent être rapprochés des résultats obtenus avec les études épidémiologiques sur les effets des polyphénols et, en particulier, les flavonoïdes sur les maladies cardiovasculaires. Les flavonoïdes sont présents en plus ou moins grande quantité dans les aliments et les boissons d'origine végétale (thé, café, jus de fruits, vins, etc...) (286).

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques suggèrent que la consommation de flavonoïdes est un des éléments les plus fortement liés à la diminution du risque de mortalité et, notamment, de mortalité cardiovasculaire (287, 288, 289, 290, 291).

Ainsi, il existe dans le vin des composés spécifiques, en dehors de l'éthanol, qui seraient à l'origine de certains effets biologiques. Certains effets de ces polyphénols dans la protection cardiovasculaire ont été rapportés.

#### 4.2.3. Mécanismes mis en jeu

##### 4.2.3.1. Effets antioxydants

Le caractère distinctif des vins leur est donné par les composés de l'arôme et les composés phénoliques.

Les flavonoïdes constituent le groupe le plus important des composés phénoliques avec:

- Des flavonols (koempférol, myricétol, quercétol);
- Des anthocyanidols présents dans le vin sous forme d'anthocyanes;
- Des flavanols (catéchines).

De nombreuses données expérimentales indiquent que certains composés polyphénoliques présents dans le vin ont des propriétés antioxydantes, en particulier, sur la peroxydation lipidique.

De nombreux polyphénols tels que la myricétine, la quercétine, l'acide tannique et l'acide ellagique présentent la capacité d'inhiber les processus de peroxydation (292, 293, 294, 295).

Par ailleurs, l'effet de l'acide ellagique et de l'acide férulique peut être comparé à l'effet de l'alpha tocophérol (vitamine E) en ce qui concerne l'inhibition de la peroxydation lipidique (296).

- Inhibition des LDL oxydées

La modification des lipoprotéines de faible densité (LDL) par les radicaux libres joue un rôle important dans le développement des maladies cardiovasculaires et notamment dans la pathogénie de l'athérosclérose (297, 298). L'oxydation des LDL peut être inhibée par la présence d'antioxydants et notamment de composés phénoliques (figure 13) (299, 300, 301, 302). De même, de nombreuses études, réalisées *in Vitro* à partir des composés phénoliques extraits du vin, démontrent que ces composés protègent les LDL de l'oxydation (303, 304, 305, 306).

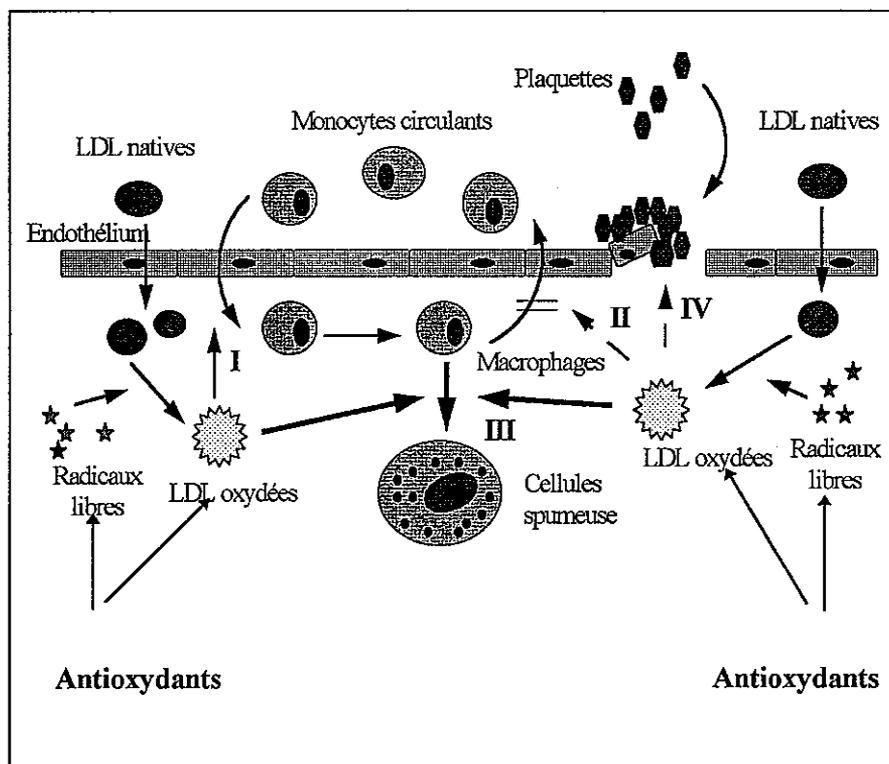
De même, cet effet inhibiteur des composés phénoliques sur l'oxydation des LDL a été retrouvé dans des études *in Vivo*. En effet, dans certaines études, la susceptibilité des LDL à l'oxydation est réduite après une consommation de vin rouge pendant 2 semaines (307, 308). Il apparaît que cette inhibition des LDL est beaucoup plus importante que celle obtenue avec des molécules antioxydantes naturelles telles que l'alpha tocophérol (309, 310), qui a souvent été corrélées dans certaines études à

la diminution du risque de maladies cardiovasculaire (311, 312, 313). De plus, la peroxydation des LDL semble être inhibée par des concentrations de  $1\mu\text{M}$  de composés phénoliques, extraits du vin, contre  $2\mu\text{M}$  d'alpha tocophérol.

Par ailleurs, une supplémentation en composés phénoliques du vin chez des sujets sains entraîne une augmentation de la concentration de vitamine E dans les LDL (314).

Une série d'études a permis de déterminer l'efficacité des différents composés phénoliques du vin sur l'inhibition de l'oxydation des LDL. Il apparaît que les fractions les moins actives sont celles contenant des composés de la famille des acides benzoïque et cinnamique, flavonols et anthocyanidols tandis que les fractions les plus actives contiennent des composés de la famille des catéchines (303, 315, 316).

*Figure 13 : Représentation schématique du rôle des antioxydants dans la prévention de l'oxydation des LDL et dans la protection vasculaire.*



- Augmentation de la capacité antioxydante du plasma

Si la protection des LDL vis-à-vis de l'oxydation par les composés phénoliques du vin est un élément important dans l'explication de la protection cardiovasculaire, il apparaît aussi déterminant de mesurer le potentiel antioxydant total du plasma. En effet, il est bien démontré que

l'incidence du status oxydatif d'un individu peut influencer sur le développement des pathologies cardiaques.

Les résultats de plusieurs études ont démontré que l'ingestion de vin, en particulier de vin rouge, est associée à une augmentation de la capacité antioxydante du plasma (307, 317, 318, 308, 314, 319).

Une heure après l'ingestion de 300ml de vin rouge, la capacité antioxydante du plasma est augmentée d'environ 18% alors que cette capacité antioxydante du plasma est augmentée de 4 à 6% pour une consommation de vin blanc (317). D'autres auteurs ont montré que cette capacité antioxydante était augmentée de 12% une semaine après la consommation de 400 ml de vin rouge et de 20% après 2 semaines (318). Par ailleurs, d'autres auteurs ont également montré que certains produits issus de l'oxydation étaient réduits aussi bien avec une consommation de vin rouge que de vin blanc chez des patients hypercholestérolémiques (308).

Ainsi, l'inhibition de l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL) et la réduction des processus d'oxydation par les composés phénoliques antioxydants du vin sont des mécanismes par lesquels la consommation de vin pourrait protéger l'organisme contre le développement de la maladie athéromateuse.

#### *4.2.3.2. Effets sur l'hémostase*

- Action sur le système fibrinolytique

Parallèlement aux propriétés antioxydantes, de nombreuses recherches ont montré que la consommation de vin pouvait induire des effets bénéfiques supplémentaires en particulier sur le métabolisme de l'hémostase.

L'activateur tissulaire du plasminogène paraît augmenté avec une consommation de vin (400 ml/j) (241) de même, l'ingestion de vin élève significativement le taux de plasminogène sanguin, traduisant une augmentation du potentiel fibrinolytique. Ces deux paramètres interviennent directement dans la fibrinolyse et ont donc un rôle protecteur contre la thrombose (244).

- Action sur la paroi du vaisseaux

Quelques études ont mis en évidence une augmentation de l'activité vaso-relaxante de l'endothélium induit par le vin ou par des composés phénoliques du vin. Cette activité vaso-relaxante est liée à l'action directe des polyphénols du vin sur la production de monoxyde d'azote (NO). Le NO est une molécule qui joue un rôle fondamental dans la contraction des vaisseaux ainsi que dans l'activité plaquettaire induisant ainsi une protection vis-à-vis des maladies coronariennes (320, 321).

- Action sur l'agrégation plaquettaire

Par ailleurs, il apparaît de plus en plus évident que le vin et ses composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes, jouent un rôle important au niveau de l'activité des plaquettes sanguines aussi bien dans le processus d'adhésion que d'agrégation (322).

Comme pour les autres boissons alcooliques, de nombreuses études ont montré que la consommation de vin réduit l'activité des plaquettes sanguines (323, 324, 325, 326).

Considérant les résultats des études sur l'activité des plaquettes sanguines, il apparaît que le vin et ses composés polyphénoliques ont des propriétés spécifiques. En effet, certains flavonoïdes (quercétine, dihydroquercétine) sont de bons inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes. Il en est de même pour le resvératrol dont l'action sur les plaquettes sanguines semble être dose dépendante (327). De même, ces composés agissent sur les 3 stades du métabolisme plaquettaire en inhibant l'adhésion (328), l'agrégation (329) et la sécrétion des plaquettes sanguines (330).

Si, certains résultats ont montré une diminution significative de l'agrégation plaquettaire avec du jus de raisin (331) d'autres auteurs ont observé aucun effet avec un vin désalcoolisé (332). En outre, l'effet rebond caractérisé par une hyperagrégabilité plaquettaire observée après la fin d'une consommation aiguë d'alcool est inversé lorsque la boisson alcoolique est du vin rouge. Il est maximum avec de l'alcool pur et reste substantiel avec du vin blanc (324). Cet effet rebond a été lié à l'augmentation, chez les buveurs abusifs du week-end, des morts subites (144, 333) et des accidents vasculaires cérébraux (334, 335).

L'inhibition de l'activité des plaquettes sanguines par les flavonoïdes ferait intervenir plusieurs mécanismes:

1) les flavonoïdes pourraient augmenter le niveau cellulaire de l'AMP cyclique (C AMP), un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, en inhibant la C AMP phosphodiesterase ou en stimulant l'adénylate cyclase (336);

2) les flavonoïdes pourraient inhiber l'activité des plaquettes sanguines par l'intermédiaire de leurs propriétés antioxydantes. En effet, certains radicaux libres tels que l'anion superoxide ou les peroxydes lipidiques réduisent la production de prostacycline et de EDRF qui sont tout 2 des inhibiteurs plaquettaires. Les flavonoïdes, par leur action antioxydante lèveraient cet effet inhibiteur des peroxydes lipidiques (337);

3) enfin, certains composés phénoliques dont le resvératrol, ont la propriété d'inhiber la cyclo-oxygénase, enzyme responsable de la formation du thromboxane et inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire (338, 337, 339).

#### *4.2.3.3. Effets sur les lipides*

Un effet bénéfique de la consommation de vin sur les paramètres des lipides sanguins a aussi été rapporté par de nombreux auteurs.

En plus des effets sur l'inhibition des LDL peroxydées, différentes études ont montré qu'une consommation de vin peut influencer le rapport entre le taux de HDL et celui de LDL. Ainsi, chez des consommateurs modérés de vin, le taux de HDL cholestérol est généralement augmenté (340, 325, 323) alors que le taux de LDL cholestérol est diminué (340, 341, 342).

D'autres études ont indiqué une diminution de la lipoprotéine a (Lp(a)) (341) chez des consommateurs de vin. Globalement, la Lp(a) est considérée comme un facteur de risque des maladies cardiovasculaires (343, 344). De plus, une comparaison entre une population de l'Irlande du Nord et une population du sud de la France, où la consommation en vin est plus importante, a montré que la concentration en Lp(a) est plus faible dans la population française (345).



## 5. Contribution des experts de l'O.I.V.

5.1. "Résumé de l'état actuel des recherches concernant la consommation modérée de vin". Rapport présenté par Mme E. Holmgren (Etats-Unis) - Santiago, septembre 1994

5.2. "Consommation de vin et accidents vasculaires cérébraux: évidence épidémiologique". Rapport présenté par le professeur J.M. Orgogozo (France) - Bordeaux, juin 1995

5.3. "Composés dérivés du vin rouge et leurs propriétés antiathérogènes : résultats préliminaires du programme « Vin et Santé". Rapport présenté par le professeur J. Caen (France) - Paris, avril 1997

5.4. "Le Paradoxe Français ou le vin au secours du coronarien". Rapport présenté par le professeur S. Renaud (France) - Bordeaux, juin 1995

5.5. "Les effets de la consommation modérée d'alcool sur le métabolisme des lipoprotéines et de l'hémostase". Rapport présenté par le professeur H.F.J. Hendriks (Pays-Bas) - Paris, mars 1996

5.6. "Activité antiplaquettaire du resvératrol naturel et de synthèse". Rapport présenté par le professeur A.A.E. Bertelli (Italie) - Paris, juin 1995

5.7. "Composés phénoliques du raisin et du vin et santé". Rapport présenté par le Docteur P.L. Teissedre (France) - Paris, avril 1997.



**RESUME DE L'ETAT ACTUEL DES RECHERCHES CONCERNANT  
LA CONSOMMATION MODEREE DE VIN**

Rapport présenté à l'O.I.V. par Mme E. Holmgren  
(Etats-Unis)

Santiago du Chili, Septembre 1994



TABLE DES MATIERES

- I. Généralités
- II. Vin, Culture et Société
- III. Alcool, Santé et Espérance de vie
  - A. Longévité et courbe en forme de U
  - B. Alcool et maladies cardio-vasculaires.
- IV. Mécanismes impliqués dans les effets positifs de l'alcool
- V. Vin, Alimentation et Santé
  - A. Style de Vie et Facteurs Alimentaires
  - B. Le Paradoxe Français et la Pyramide de la Diète Méditerranéenne
  - C. Les composés du vin et leurs propriétés antioxydantes
- VI. Autres effets bénéfiques associés à une consommation modérée d'alcool
- VII. Alcool et autres style de Vie
- VIII. Les recherches sur le vin, l'alcool et la santé dans le monde
  - A. Directives de modération
  - B. Perspectives des recherches internationales
- IX. Résumé
- X. Références

## I. Généralités

Ce rapport fait suite à la demande faite par le groupe intergouvernementale sur le vin et les produits de la vigne de la FAO des nation unies, pour sa 6ème session. Ce groupe remarque que "La santé des consommateur a conduit à la promotion dans certains pays de l'image du vin comme un produit qui, s'il est consommé avec modération, n'est pas néfaste à la santé mais possède aussi des aspects bénéfiques" Ce groupe a demandé que des informations soient rassemblées concernant la position de la profession médicale au sujet de la consommation de vin afin de contribuer à une meilleure compréhension des problèmes de santé.

Ce rapport souligne les dernières recherches scientifiques concernant la consommation modérée d'alcool et spécialement de vin. Les effets néfastes d'une d'une consommation abusive d'alcool ont maintenant bien documentés et bien connus en provoquant des dommages à l'individu et à la société.

En résumé, ce rapport montre que le vin est le plus souvent consommé avec modération et responsabilité et peut s'intégrer dans une nutrition saine pour des consommateurs adultes.

## II. Vin, Culture et Société

Le concept du vin consommé avec modération lors de la prise des repas faisant partie intégrante d'un régime nutritionnel équilibré, constitue la base sur laquelle repose les résultats concernant les effets sur la santé. La grande majorité des personnes ont une consommation responsable et modérée. Par exemple, au Etats unis les recherches publiées dans *Journal of Studies on Alcohol* rapporte que près de 75% des personnes consommant du vin le font, majoritairement à la maison et pendant les repas. Cette étude, ainsi que d'autres, montre que les consommateurs de vin boivent en moyenne pas plus que 1,5 verre de vin à chaque occasion et environ 4,5 verres pendant le week end. D'autres études ont relevé que les consommateurs de vin, surtout vis à vis de la conduite, sont des consommateurs très responsables. Une étude du gouvernement américain réalisée par le Département de la Justice trouvait que les consommateurs de vin ne représentait que 2% des personnes arrêtés pour conduite en état d'ivresse .

### III. Alcool, Santé et Espérance de vie

Le vin a des bienfaits et il est considéré dans de nombreuses cultures comme une boisson compatible avec la modération, le bien être et un mode de vie bien équilibré. Les axes développés ci après concernent d'importants sujets depuis la maladie cardiaque jusqu'aux antioxydants présents dans le vin.

#### A. Longévité et courbe en forme de U

En essayant de comprendre les secrets de la santé et de l'espérance de vie, les scientifiques ont toujours comparé des grandes cohortes de population. Ils étudient le pourcentage, les causes et l'âge des patients décédés dans chaque groupe et essaient ensuite de déterminer si, il existe un style de vie comme le régime ou l'exercice, qui pourrait rendre compte des différences observées. A partir de ces comparaisons, observées à travers le monde, les scientifiques développent des théories au sujet de certains facteurs qui peuvent influencer la santé humaine. Dans de nombreuses études, la consommation d'alcool et de vin sont des facteurs qui jouent un rôle dans l'espérance de vie. Quand les données concernant la relation entre la consommation d'alcool et le taux de mortalité sont rapportées sous forme de graphe, l'allure de la courbe ressemble, dans la plus grande partie des études, à un J ou à un U. Ceci est connu sous le nom du phénomène de la courbe en forme de J ou en U. Ceci décrit le fait que les personnes qui consomment modérément de l'alcool ont un taux de mortalité de toutes causes plus bas que ceux qui sont aux extrêmes c'est à dire les abstinentes et les buveurs excessifs. Les gros consommateurs sont connus pour avoir une mortalité plus élevée que ceux qui boivent modérément. Mais ce n'est que relativement récemment que les scientifiques ont montré que les abstinentes avaient eux aussi un taux de mortalité plus important que ceux qui buvaient modérément. Cette théorie a été confirmée en 1980 dans une grande enquête scientifique connue sous le nom de "Honolulu Heart Study". Cette étude montrait que le risque de mortalité par maladies cardio-vasculaires diminuait d'environ 50% avec une consommation modérée d'alcool.

Une des plus grandes études au sujet de la relation entre la consommation d'alcool et l'espérance de vie a été réalisée par le "Kaiser Permanente Hospital Health Plan" et publiée dans *The Annals of Internal Medicine* en 1981. Près de 8000 personnes ont été suivies pendant 10 ans. Les résultats montrent que les

consommateurs modérés (jusqu'à 2 verres/jour) vivent plus longtemps et sont environ 27% de moins à décéder prématurément par rapport aux abstinents et aux gros buveurs. Une autre étude publiée dans le journal "Alcoholism" en 1985 concluait, "La relation entre la consommation d'alcool et la mortalité totale est une courbe en forme de U... Les résultats démontrent de façon claire qu'une consommation modérée d'alcool, de 1 à 2 verres/jour, n'est pas néfaste et peut, au contraire, être bénéfique pour l'espérance de vie." Plus récemment, en 1990 une étude de la "American Cancer Society" révélait que les personnes qui consommaient de l'alcool modérément avaient un taux de mortalité de toutes causes plus bas que les extrêmes c'est à dire les abstinents et les gros buveurs. En 1993, le gouvernement américain déclarait à la suite d'une enquête de la "National Health and Nutrition Examination" que chez les hommes blancs, "La consommation modérée augmente l'espérance de vie d'environ 3%"

### **B. Alcool et maladies cardio-vasculaires.**

Pourquoi les consommateurs modérés d'alcool vivent plus longtemps? Il existe peut être de nombreux facteurs reliés directement ou indirectement aux mode de vie. Un de ces facteurs qui a été scientifiquement démontré, réside au fait que la consommation modérée d'alcool exerce apparemment des effets protecteurs contre le développement des maladies cardio-vasculaires. Bien que le taux des maladies cardiaques soit plus bas dans les pays développés ou les régimes sont à base de céréales et de légumes, dans de nombreux pays occidentaux ou les régimes sont riche en graisse d'origine animale et en produits laitiers, les maladies cardiaques représentent la principale cause de mortalité.

Depuis 1990, plus d'une douzaine d'étude de populations ont rapporté que chez les personnes qui consomment des quantités faibles ou modérées d'alcool l'incidence des maladies cardio-vasculaires est plus faible. Dans une des plus grandes études actuelle, la "Harvard Health Professionals Follow Up Study", les scientifiques de l'Université d'Harvard ont étudié 44059 hommes de profession médicales âgés de 40 à 75 ans et répartis par tranche de 10 ans d'âge. Les résultats publiés dans "The New England Journal of Medicine", après ajustement suivant les autres facteurs de risques cardiaques connus, montraient que la consommation modérée d'alcool diminue l'incidence de la maladie des coronaires de 37%. Dans une autre étude publié récemment dans "Epidemiology", Lawrence Garfinkel et Paulo Boffetta, démontrent, après avoir

suivi 276802 hommes américains pendant 12 ans, que ceux qui consommaient de 1 à 3 verres/jour avaient une probabilité plus faible de mourir durant la période de l'étude que ceux qui ne consommaient pas. Ces résultats étaient principalement dus à un effet protecteur de l'alcool contre les maladies cardiaques chez les consommateurs modérés.

Des résultats similaires ont aussi été démontrés chez les femmes. Les scientifiques de l'Université d'Harvard ont analysé des données sur 87526 femmes d'âge moyen sur une période de 4 ans. Leurs résultats publiés dans *The New England Journal of Medicine* en 1988, démontraient que les femmes qui consommaient environ 1 verre/jour avaient approximativement un risque de développer une maladie cardio-vasculaire diminué de moitié comparé aux abstinents. Les scientifiques du Royaume Uni, écrivaient, en 1992, dans le *British Medical Journal* que la consommation jusqu'à 2 verres/jour était associée à une baisse des facteurs de risque cardio-vasculaires chez la femme. Une étude effectuée à l'école de médecine de l'Université d'Harvard publiée dans *The New England Journal of Medicine* en 1993 rapportait que les personnes qui avaient une consommation de 1 à 3 verres/jour réduisaient leur risque d'attaque cardiaque de moitié. D'autres chercheurs d'Harvard ont publié dans le même journal en 1992 une analyse, regroupant 200 études et concluant que la consommation modérée d'alcool est une des neuf meilleures voies pour faire chuter le risque d'attaque cardiaque était associée à une diminution de 25 à 45% du risque de maladies cardio-vasculaires. D'autres études récentes publiées dans le journal de "l'American Heart Association", *Stroke*, rapportent que les abstinents voient leur risque d'attaque doubler comparé aux consommateurs modérés.

#### IV. Mécanismes impliqués dans les effets positifs de l'alcool

Plusieurs mécanismes ont été suggérés par les scientifiques pour expliquer l'apparent effet protecteur de l'alcool. Parmi ceux-ci on trouve:

1) L'augmentation du taux du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), "Le bon cholestérol." Des taux élevés de HDL ont été retrouvés chez des buveurs modérés. Les scientifiques suggèrent que les HDL pourraient réduire le risque de développer une maladie cardiaque en favorisant le transport du cholestérol des artères et en participant à son élimination par le corps.

2) La diminution du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL). Le LDL cholestérol est la forme la plus dangereuse de transport du cholestérol car il circule dans le flux sanguin et se fixe facilement aux parois des vaisseaux et conduit à leur obstruction.

3) La diminution de certains types de cellules sanguines, appelées plaquettes, à former des agrégats. Ces agrégats obstruent les artères qui irriguent le sang et conduisent à l'attaque cardiaque.

Chez les femmes post-ménausées, l'effet protecteur apparent de l'alcool serait expliqué par l'augmentation du taux sanguins d'oestrogènes selon une étude publiée dans *Alcoholism Clinical and Experimental Research* en 1992.

Les scientifiques, qui suivent les habitants de FraminghamMassachussets, dans le cadre d'une étude prospective afin de mieux connaître les facteurs de risques des maladies, ont montré que les hommes et les femmes qui boivent modérément ont une diminution statistiquement significative du taux de maladie cardio-vasculaires par rapport aux abstinents, due en partie à l'augmentation du taux des HDL. D'autres études récentes ont montré que 2 formes de HDL, les HDL2 et les HDL3, sont augmentés avec une consommation modérée d'alcool. Ces recherches ont été publiées par une équipe de scientifiques de l'Université d'Harvard dans *The New England Journal of Medicine*. Par ailleurs une autre étude récente, publiée dans le *British Medical Journal* rapporte que la consommation modérée d'alcool au moment des repas inhibe la formation de caillot dont la formation pourrait être relié aux graisses contenus dans les aliments consommés.

## V. Vin, Alimentation et Santé

Bien que les recherches précédentes concerne d'une façon générales les boissons alcooliques, quelques études récentes ont étudiées plus spécifiquement le vin et se sont focalisées sur les problèmes de santé des consommateurs de vin, et sur les composés non alcooliques trouvés dans le vin. Des études multi-culturelles sont nécessaires pour identifier les facteurs protecteurs du mode de vie. Les recherches ont montré que le taux de maladies cardiaques est beaucoup plus faible dans les pays où la consommation modérée

et régulière de vin fait partie du mode de vie que dans les pays où l'on consomme, plus généralement, les autres types de boissons alcooliques.

### A. Style de Vie et Facteurs Alimentaires

Dans une des premières études multi-culturelle, A.S. St Leger examinait le taux de maladies cardiaques de 18 pays occidentaux et rapportait dans *The Lancet* en 1979 que, parmi les différents facteurs étudiés, la consommation de vin apparaissait la plus inversement reliée aux maladies cardio-vasculaires. Dans cette étude, la France qui avait la plus grande consommation de vin par tête d'habitant présentait le plus bas taux de maladies cardio-vasculaires alors que la consommation de vin par habitant aux Etats Unis était parmi les plus faibles et le taux de mortalité par maladies cardio-vasculaires parmi les plus hauts. Plus tard en 1991, une grande importance médiatique a été donnée à certaines investigations scientifiques montrant que les Français, malgré une forte consommation de graisses saturées et un faible exercice physique comparé aux Américains, avaient un risque plus faible de maladies cardio-vasculaires. "En France le taux de mortalité par maladies cardio-vasculaires est de 95 pour 100 000 hommes d'âge moyen selon les sources de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.). Aux Etats Unis ce taux est deux fois plus haut avec: 256 pour 100 000 citant un récent article sur le sujet.

Les premières recherches de St Leger ont été reprises plus tard par Michael Criqui de l'Université de Californie à San Diego. Lui et ses collègues ont trouvé 15 ans plus tard, que la consommation modérée de vin est le facteur alimentaire et de mode de vie le plus significativement associé avec la réduction du risque de maladies cardiaques quand on compare les différents pays dans le monde. Ce phénomène est connu sous le nom du "Paradoxe Français." Les chercheurs attribuent la bonne santé des artères des français à un meilleur mode de vie et des facteurs comme des repas bien préparés et très réguliers. Ces repas tendent à inclure plus de fruits frais, plus de légumes, de fromage et d'huile d'olive, et aussi un niveau modéré d'alcool le plus souvent sous forme de vin et consommé au cours du repas.

De plus, une étude publiée dans *The American Journal of Cardiology* rapporte des effets positifs sur la santé chez des consommateurs de vin rouge et de vin blanc et ceci suggère que les consommateurs de vin ont un mode de vie

plus favorable et qui pourrait jouer un rôle dans la réduction du taux des maladies cardio-vasculaires.

### **B. Le Paradoxe Français et la Pyramide de la Diète Méditerranéenne**

Les plus grands scientifiques français ont analysés les statistiques de l'O.M.S. et ont trouvé à Toulouse un taux de mortalité par maladies cardiaques, chez des hommes âgés de moins de 64 ans, inférieur de 57% à celui observé à Stanford, en Californie et de 79% inférieur à celui observé à Belfast ou Glasgow au Royaume Uni. Ces scientifiques note dans le *Lancet* que "si le degré de prévention est due en grande partie à l'alcool consommé, il peut être admis que le vin pourrait avoir un effet protecteur supérieur à celui des autres boissons alcooliques, parce que la consommation de vin mais pas des autres boissons alcooliques, bien qu'elle ne soit pas rapportées, est considérée comme faible à Belfast à Glasgow comparé à Toulouse."

Une des principale composante du mode de vie du Paradoxe Français est un mode d'alimentation régional connu sous le nom de régime Méditerranéen. La consommation de vin au cours des repas préparés à base de légumes, d'huile d'olive, de céréales, de poisson et de fruits frais est considéré comme une des raisons expliquant le faible taux des maladies cardio-vasculaires observé dans les pays du sud de l'Europe comme la Grèce, l'Espagne, Le Portugal, La France et L'Italie. Récemment, des scientifiques de l'école de Santé Publique d'Harvard ont élaboré un projet de régime basé sur le régime traditionnel méditerranéen et incluant une consommation de vin. Les grandes lignes de ce projet décrivent que "d'après la tradition Méditerranéenne, le vin consommé avec modération (1-2 verres par jour) préférentiellement au cours des repas peut apporté la joie de vivre; Elle peut être optionnelle et être considéré comme un moyen d'éviter certains risques chez les autres personnes. Le docteur Walter Willet président du département de Nutrition à l'école de Santé Publique d'Harvard, qui a introduit ces directives en 1993 ajoute, "La consommation de vin est optionnelle mais il ne faut pas oublier qu'il prend une part importante dans le régime méditerranéen... La consommation de vin contribue presque certainement et de façon importante à la baisse du risque des maladies cardio-vasculaires dans la population."

La pyramide du régime méditerranéen, basée sur les recommandations de l'école d'Harvard, inclut la consommation modérée journalière de vin, et suggèrent que 1 verre pour les femmes et 1 à 2 verres pour les hommes peut réduire le risque de maladies cardio-vasculaires et peut augmenter l'espérance de vie. Ce concept de régime de santé a été reconnu par de nombreux chercheurs de part le monde et a conduit le Bureau régional européen de l'O.M.S. à accepter cette pyramide comme un concept d'alimentation saine.

### C. Les composés du vin et leurs propriétés antioxydantes

Les chercheurs, travaillant sur le rôle du vin et de l'alimentation en relation avec le risque de maladies cardio-vasculaires, ont récemment commencé à étudier les composants non alcooliques du vin et leurs possibles effets sur la baisse du cholestérol. En fait les chercheurs ont trouvé que beaucoup de ces composants agissaient comme antioxydants en inhibant les réactions biochimiques qui conduisent à l'obstruction des artères et à l'attaque cardiaque.

En 1990, une Scientifique Française Martine Seigneur fut l'une des premières à suggérer que de par sa composition unique, le vin pouvait procurer des effets bénéfiques sur la Santé.

Récemment, un groupe de composés organiques ayant des propriétés potentiellement intéressantes ont été identifiés dans le vin. Ce groupe appelé phénols, qui inclut les tannins, ont été retrouvés dans la peau des raisins et sont responsables de la couleur et de l'odeur des vins. Maintenant il apparaît que ce groupe de composés peut contribuer aussi à certains effets bénéfiques sur la santé. Un des principaux composés étudiés est la quercétine. Terrance Leighton un microbiologiste de l'Université de Californie Berkeley, a récemment retrouvé la quercétine dans certains fruits et légumes. Une étude publiée dans le *Lancet* rapporte que la Quercétine serait un puissant antioxydant et aurait la propriété de réduire le risque de maladie cardio-vasculaires et de cancers.

Les chercheurs de l'Université de Californie, à Davis étudient le rôle possible de la quercétine et des autres composés phénoliques trouvés dans le vin sur la protection de certaines maladies. Une étude récente publiée par ces chercheurs montre que les nombreux antioxydants du vin sont plus efficaces que la vitamine E, le meilleur antioxydant connu à l'heure actuelle, dans la prévention de l'oxydation des LDL in vitro. Les auteurs comparent la Vitamine E au resvératrol,

à la quercétine à l'épicatéchine, et à tous les composés phénoliques trouvés dans le vin pour voir quel antioxydant a le plus grand pouvoir protecteur vis à vis de l'oxydation du cholestérol LDL. De manière surprenante, la quercétine et l'épicatéchine sont 2 fois plus puissantes que le resvératrol et les trois sont beaucoup plus efficaces que la vitamine E. Les chercheurs suggèrent que la combinaison des composés phénoliques dans le vin peut entraîner des propriétés antioxydantes qui conduisent à une protection contre l'athérosclérose dans le cas d'une longue période de consommation.

Les chercheurs ont aussi rapporté que les principaux composés phénoliques possédant une activité antioxydante sont plus abondants dans le vin que dans les fruits ou les jus de fruit y compris ceux de pomme, de raisin et d'orange. De plus cette équipe de recherche et d'autres auteurs ont démontré que les composés phénoliques présents dans le vin sont absorbés dans le bol alimentaire, répondant ainsi à une question soulevée par d'autres chercheurs. Ces nouvelles recherches seront publiées au cours de cette année.

#### **VI. Autres effets bénéfiques associés à une consommation modérée d'alcool**

D'autres études scientifiques ont révélé d'autres effets positifs sur la santé lors d'une consommation modérée d'alcool. En 1992, la revue du NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) *Alcohol Alert* reconnaissait non seulement les effets bénéfiques d'une consommation modérée sur les maladies cardio-vasculaires mais que cette consommation était associée à des effets psychologiques bénéfiques. Ce rapport basé sur une synthèse de la littérature qui suggérait que de faibles niveaux de consommation d'alcool peut réduire le stress, promouvoir la convivialité, le plaisir et le bien être et diminuer la tension, l'anxiété et la peur de soi. Un de ces articles publiés et dont le coauteur est Enoch Gordis, Directeur du NIAAA stipulait que la consommation modérée d'alcool stimulait l'appétit des personnes âgées, et améliorait les fonctions digestives et leur humeur.

Des études conduites dans des hôpitaux et des maisons de retraite ont montré que même 1 verre de vin pendant le souper ou pendant le goûter a une influence favorable sur la confiance en soi, l'humeur et la sociabilité des

américains âgés. Dans une étude, les pensionnaires d'une maison de retraite qui consommaient du vin avaient un comportement social meilleur que ceux qui n'en consommaient pas. Dans une autre étude, les consommateurs modérés de vin avaient une vision plus optimiste que ceux qui n'en consommaient pas.

Quelques buveurs consommateurs de vin montraient même une amélioration de leur rythme de sommeil et de leur pression sanguine. Dans l'ouvrage, *Alcohol and Old Age*, Robert Kastenbaum, Ph.D., un gérontologue de renom, mentionne que "l'utilisation modérée du vin sous une surveillance appropriée aide à redonner aux personnes âgées un sens à la vie. Dans une étude conduite pour évaluer les meilleurs indices d'un bon vieillissement et d'espérance de vie J.M. Guralnik, M.D., du National Institute of Aging, rapporte que "parmi les pratiques de bonne santé, arrêter de fumer, avoir un poids corporel mesuré, la consommation modérée d'alcool et l'alimentation régulière, sont tous des paramètres associés à une meilleure santé.

De plus, d'autres effets bénéfiques ont été rapporté lors d'une consommation modérée. Des études récentes publiées dans des journaux, à comité de lecture, ont montré que:

a) Certains jumeaux d'un certain âge, qui consommaient 1 à 2 verres chaque jour, avaient une meilleure facilité à raisonner que les frères d'une même famille qui avaient une consommation plus faible ou plus élevée.

b) Les personnes âgées qui ont consommées modérément pendant une grande partie de leur vie ont une plus grande densité osseuse que les abstinents et par conséquent présentaient un risque plus faible d'ostéoporose.

c) Les consommateurs modérés d'alcool ont une tendance plus faible à être dépressif sous l'effet d'un stress par rapport aux abstinents ou aux gros buveurs.

d) Les adulte, non fumeurs qui consomment de l'alcool de façon modérée, sont beaucoup plus résistants à 5 souches de virus de la grippe que les abstinents.

D'autres effets bénéfiques, de la consommation modérée d'alcool sont supportés par des études sociologiques.

Par exemple, une étude publiée dans le journal "Addiction" rapporte que les personnes qui consomment de l'alcool modérément présente un absentéisme pour cause de maladie beaucoup plus faible que les abstinents ou les gros buveurs.

En 1990, une analyse sur les différentes boissons et les effets médicaux a montré, sur les 53000 personnes participant à l'étude "Kaiser Permanente Health

Plan" en Californie que les consommateurs de vin fumaient moins, étaient moins sujet à l'obésité et aux problèmes d'alcoolisme et avaient une diminution des risques vis à vis des problèmes de santé.

## VII. Alcool et autres style de Vie

La consommation abusive d'alcool pendant la grossesse peut induire des séquelles chez les nouveaux nés. Ce phénomène est connu sous le nom du Syndrome foetal d'alcoolisme (SFA).

La question que les scientifiques se posent est de savoir si l'alcool seul ou associé avec d'autres déficiences nutritionnelles, avec le tabac ou d'autres facteurs métaboliques est responsable de ces méfaits

De nombreux professionnels américains de la Santé avertissent contre les risques d'une prise d'alcool durant la grossesse. Déjà dans d'autres pays certains scientifiques n'ont pas une position négative en vers une faible consommation de vin.

Des études récentes publiées concernant le syndrome foetal d'alcoolisme n'ont montré aucune relation statistiquement significatives entre la consommation d'alcool chez les femmes enceintes et le syndrome foetal d'alcoolisme.

Des études plus récentes ont montré que la consommation d'alcool des femmes enceintes a diminué de 30% et que ces femmes ne boivent pas plus que 1 à 2 verres par mois en moyenne.

Récemment 2 personnalités qui travaillent sur le syndrome foetal d'alcoolisme rapportent dans le journal "Alcoholism clinical & Experimental research" que leurs statistiques sur l'incidence de ce syndrome étaient sur évaluées et étaient 6 fois trop élevées. La synthèse des nouvelles données en 1991 a incité es chercheurs de revoir leurs estimations des cas de SFA aux USA et sont passés de 7000 à 1200 cas de SFA pour 3.6 millions de naissances par an.

Un autre sujet a été soulevé concernant la consommation d'alcool et le cancer du sein. Des douzaines d'études, ont rapporté les effets d'une consommation d'alcool sur le cancer du sein et les chercheurs ont insisté sur le fait que les résultats n'étaient pas consistant. En fait, les chercheurs rapportent que:

a) De nombreuses études montrent une association uniquement chez les fort consommateurs.

b) Quelques études montrent seulement une faible association.

c) D'autres études ne montrent aucune association et

d) Des études montrent des effets différents suivant le type de boisson alcoolisés.

En 1987, une étude publiée dans *The New England Journal of Medicine*, avait associé la consommation d'alcool avec une légère augmentation du risque de cancer du sein.

Ce sujet a attiré l'attention des médias, mais plus tard des études ont réfuté ces résultats.

Par exemple, "The Framingham Heart Study", qui a étudié de manière progressive certains problèmes de santé chez les habitants de Framingham, dans le Massachusetts, rapporte en 1989 qu'il n'y a aucune augmentation du risque de cancer du sein parmi les consommateurs d'alcool participant à cette étude.

Une étude du Département de la Santé et des Services humains (DHSS), qui portait sur les habitudes de consommation de 3000 femmes atteinte d'un cancer du sein et 3000 femmes sans cancer a conclu que la consommation d'alcool n'est pas reliée au cancer du sein chez les femmes consommant 1 à 2 verres par semaine. D'autres résultats publiés en 1990 dans *The International Journal of Cancer* ont montré aucune relation entre consommation d'alcool et cancer. Les mêmes chercheurs qui ont initialement suggéré une augmentation du risque de cancer du sein avec la consommation d'alcool ont écrit un an plus tard dans le même journal: "Aux Etats Unis, 38% des décès chez la femme ont pour causes les maladies cardio-vasculaires, alors que la mortalité par cancer du sein représente 4% et par attaques cérébrale 10%. L'effet net d'une consommation d'alcool pourrait alors être positif mais d'autres résultats sont nécessaires". Le Dr Lynn Rosenberg, qui a publié de nombreux articles sur le sujet, fait remarqué que, bien que certains articles associe la consommation d'alcool a un risque plus élevé de cancer du sein, les résultats sont faibles et inconsistants. Plusieurs chercheurs recommandent que les femmes prennent elle même leur propre décision concernant la consommation de vin en fonction de leur état de santé et de leur mode de vie. La plupart des études épidémiologiques font apparaître que la consommation d'alcool ou de vin est associée a une augmentation significative de l'espérance de vie moyenne aussi bien chez les hommes que

chez les femmes. Il est clair qu'une analyse plus profonde du rapport risque bénéfique est nécessaire.

## VIII. Les recherches sur le vin, l'alcool et la santé dans le monde

### A. Directives de modération

Combien de vin peut consommer un homme ou une femme en bonne santé en suivant les recommandations des différents pays du monde? Les organisations dans de nombreux pays éditent des directives pour les hommes et les femmes qui choisissent de boire. Les directives alimentaires du Département de l'agriculture des Etats Unis (USDA) recommande une consommation d'alcool équivalente à 2 verres de vin par jour pour les hommes et à 1 verre de vin par jour pour les femmes. Un verre de vin correspond à 14,8 cl. Cependant des différences intéressantes apparaissent entre les directives Américaines comparées aux directives de certains pays européens. En fait Les compagnies d'assurances allemandes et les chercheurs indépendants recommandent une limite journalière de 3-5 verres de vin pour les hommes et 1,5-3 verres e vins pour les femmes. L'Académie Française de Médecine recommande une moyenne journalière de 5 verres de vin pour les hommes et 3,5 verres de vin pour les femmes. De plus les directives françaises ajoutent que les travailleurs manuels peuvent atteindre une moyenne de 7 verres de vin par jour. Comparé aux autres nations industrialisées, Les directives Américaines au sujet de la consommation d'alcool sont restrictives, spécialement pour les femmes en accord avec les données recueillies au Centre d'Information sur les Boissons alcoolisées (CBA).

"Quels sont les niveaux de consommation journalière recommandés?, Sont ils scientifiquement fondés? Apparemment non. Si quelqu'un regarde ces données, il apparaît que ces directives sont très arbitraire et ont été établit plus dans un sens idéologique et culturel d'une société donnée." Ces commentaires viennent du sociologue David Pittman PH.D., une autorité dans le domaine de l'alcool et des perspectives mondiales.

Il est intéressant de noter qu'au Japon les limites recommandées par le ministère de la santé et du bien-être est de 3,2 verres de vin par jour pour les hommes. D'après les statistiques récemment publiées dans *Health- magazine*, Les japonais boivent 3 fois plus d'alcool par personne et par an que les américains, 23,5 litres par personne contre 10,6 litres. Les japonais possède

aussi le plus bas taux de mortalité par maladies cardiaques. des pays industrialisés du monde

### **B. Perspectives des recherches internationales**

Les recherches sur la consommation modérée des boissons alcoolisées, la consommation de vin et l'augmentation de l'espérance de vie ont été conduites dans différents pays du monde. Cependant, les études les plus significatives ont été entreprises aux Etats Unis, spécialement à l'Ecole de Santé Publique d'Harvard, qui a associé la consommation modérée d'alcool avec la réduction du risque de maladies cardio-vasculaires. D'autres pays dans le monde, comme la France, l'Italie, l'Espagne, l'Australie, le Japon, le Canada et les Pays Bas se sont aussi préoccupés des bienfaits possibles de la consommation modérée d'alcool et de vin.

En France, la plus grande partie des études réalisées sur l'alcool et la santé est conduite par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) sous la direction du Professeur Serge Renaud. Son équipe de recherche travaille sur l'effet de l'alcool et du vin sur l'activité des plaquettes sanguines comme moyen d'explication du phénomène appelé Paradoxe Français. Cette équipe croit que le vin consommé pendant les repas pourrait inhiber les méfaits d'une consommation de graisses saturées. D'autres recherches examinent le contenu en antioxydants du régime Français et sa relation avec d'une part, la consommation de vin et d'autre part la forte consommation de fruits et légumes. Par ailleurs, un des bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé analyse, en France, les données du projet MONICA qui confirme que dans les régions où la consommation de vin est exclusive, la population possède un faible taux d'acides gras dans le sang et ont un risque plus faible de maladies cardio-vasculaires.

En Italie, les recherches sont conduites sous la direction du Conseil National pour la Recherche (CNR) situé à Rome. Les chercheurs ont essentiellement travaillé sur

- a) Les effets de l'alcool sur la mortalité moyenne.
- b) Le régime méditerranéen (incluant le vin) et sa relation avec la faible incidence des maladies cardio-vasculaires.

- c) La consommation modérée d'alcool et sa relation avec l'augmentation des lipoprotéines de haute densité
- d) Les taux de fibrinogène.

La Finlande est le lieu où les résultats sur les effets positifs d'une consommation modérée d'alcool ont été les plus significatifs. Les études épidémiologiques finlandaises ont déterminé de nombreux facteurs de risque alimentaire sur les maladies cardio-vasculaires. Une des plus grande étude est la Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Les résultats publiés ont montré que la non consommation d'alcool est inversement reliée au développement de l'artériosclérose.

Des travaux de recherche ont aussi été conduits par d'iminents chercheurs du Royaume Uni, représentant environ 80 organismes de recherche en Angleterre, au Pays de Galles et en Ecosse. De nombreux chercheurs en Angleterre, ont critiqué la validité de la courbe en forme de U mais leur théorie a été réfuté par de nombreuses études récentes. D'autres équipes de recherche au Royaume-Uni ont confirmé la corrélation positive entre la consommation modérée des boissons alcoolisées et l'augmentation de l'espérance de vie. Une étude très récente a montré que les antioxydants du vin sont absorbé dans le courant sanguin contribuant ainsi à la réduction du risque des maladies cardio-vasculaires.

## IX. Résumé

En considérant les principaux résultats des études publiées, les chercheurs insistent sur le fait que la modération est la clé pour la santé des consommateurs d'alcool adulte. Il est bien connu que l'abus d'alcool peut être dangereux pour la santé mais il est reconnu que dans sa grande majorité les consommateurs de boissons alcoolisées et spécialement de vin le font de façon modérée et responsable. Les études montrent que dans 7 régions européenne où la consommation de vin est usuelle, il apparaît non seulement une diminution du risque des maladies cardio-vasculaires mais aussi une faible incidence de la consommation abusive d'alcool. Les recherches ont aussi montré que les consommateurs de vin sont modérés et responsables et qui consomme le vin essentiellement chez eux et au cours des repas. Ces résultats doivent rassurer

non seulement ceux qui ont plaisir à consommer avec modération du vin mais ceux qui considèrent que le vin fait partie intégrante de leur style de vie.

Les effets de l'alcool et du vin sur les maladies des coronaires, et sur la santé en générale, devra continuer a être un sujet de recherche pour les 10 prochaines années. Dans le même temps de nombreux experts croient que les informations sont déjà certaines et devrait être prise en compte dans l'élaboration des politiques publiques afin que le consommateur prennent lui même sa décision. Il serait dans la logique que la raison, les coutumes et les traditions s'imposent dans les pays du monde afin que les consommateurs de toutes origine continue d'apprécier les délicieux aspects du vin comme un aliment de plaisir.

## X. Références

1. KLEIN (H.) and PITTMAN (D.), 1990. - Social Occasions and the Perceived Appropriateness of Consuming Different Alcoholic Beverages, *Journal of Studies on Alcohol*, 51 (1).
2. KLEIN (H.) and PITTMAN (D.), 1990. - Drinker Prototypes in American Society, *Journal of Substance Abuse*, 2.
3. KLEIN (H.) and PITTMAN (D.), 1990. - Perceived Consequences Associated with the Use of Beer, Wine, Distilled Spirits, and Wine Coolers, *The International Journal of Addiction*, 25 (5).
4. KLEIN (H.) and PITTMAN (D.), 1989. - Alcohol Consumption and the Perceived Situational Appropriateness of Consuming Different Types of Alcoholic Beverages, *Alcohol & Alcoholism*, 24 (5).
5. Bureau of Justice Statistics Special Report, "Drunk Driving", US Department of Justice, 1992.
6. BLACKWELDER (W.) *et al.*, 1990. - Alcohol and Mortality: The Honolulu Heart Study, *The American Journal of Medicine*, 68.
7. KLATSKY (A.) *et al.*, 1981. - Alcohol and Mortality: A 10-Year Kaiser Permanente Experience, *Annals of Internal Medicine*, 95.
8. LAPORTE (R.) *et al.*, 1985. - Alcohol, Coronary Disease, and Total Mortality, *Recent Developments in Alcoholism*, 3.
9. BOFFETTA (P.) and GARFINKLE (L.), 1990. - Alcohol Drinking and Mortality Among Men Enrolled in an American Cancer Society Prospective Study, *Epidemiology*, 1 (5).
10. COATE (D.), 1993. - Moderate Drinking and Coronary Heart Disease Mortality: Evidence from Nhanes I and the Nhanes I Follow-up, *American Journal of Public Health*, 83 (6).
11. Research & Education, 1993. - "Alcohol, Wine and Coronary Heart Disease, Key Scientific Studies: 1990-1992", Wine Institute.
12. RIMM (E.) *et al.*, 1991. - Prospective Study of Alcohol Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in Men, *The Lancet*, 338.
13. STAMFFER (M.), COLDITZ (G.), WILLETT (W.) *et al.*, 1988. - A Prospective Study of Moderate Alcohol Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease and Strokes in Women, *The New England Journal of Medicine*, 319 (5).
14. RAZAY (G.) *et al.*, 1992. - Alcohol Consumption and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors in British Women, *British Medical Journal*, 304.
15. GAZIANO (J.) *et al.*, 1993. - Moderate Alcohol Intake, Increased Levels of High-Density Lipoprotein and its Subfractions, and Decreased Risk of Myocardial Infarction, *The New England Journal of Medicine*, 329 (25).
16. MANSON (J.) *et al.*, 1992. - The Primary Prevention of Myocardial Infarction, *The New England Journal of Medicine*, 326 (21).
17. RODGERS (H.) *et al.*, 1993. - Alcohol and Stroke: A Case-Control Study of Drinking Habits Past and Present, *Stroke*, 24 (10).
18. GAVALER (J.S.) and VAN THIEL (D.H.), 1992. - The Association between Moderate Alcoholic Beverage Consumption and Serum Estradiol and Testosterone Levels in Normal Postmenopausal Women; Relationship to the Literature, *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 16 (1).
19. HENDRIKS (H.), VEENSTRA (J.) *et al.*, 1994. - Effect of Moderate Dose of Alcohol with Evening Meal on Fibrinolytic Factors, *British Medical Journal*, 308.
20. St. LEGER (A.) *et al.*, 1992. - Factors Associated with Cardiac Mortality in Developed Countries with Particular Reference to the Consumption of Wine, *The Lancet*, 339.
21. CRIQUI (M.), 1994. - "Alcohol and Coronary Heart Disease", Presentation to American Heart Association Scientific Sessions, Atlanta, Georgia.
22. ELLISON (C.), 1993. - "Cross-Cultural Study on Diet, Alcohol and Heart Disease", Research in Progress, Boston University School of Medicine, Boston.
23. RENAUD (S.) and DE LORGERIL (M.), 1992. - Wine, Alcohol, Platelets and the French Paradox for Coronary Heart Disease, *The Lancet*, 339.
24. FOLTS (J.), 1994. - "Spirits, Spices, Sticky Platelets and Heart Attack", American Heart Association Writers Forum, Clearwater, Florida.
25. Harvard School of Public Health, Oldways Preservation and Exchange Trust, and World Health Organization (WHO) European Regional Office, "The Traditional Healthy Mediterranean Diet, 1994.
26. KLATSKY (A.) *et al.*, 1992. - Alcohol and Mortality, *Annals of Internal Medicine*, 117.
27. SEIGNEUR (M.) *et al.*, 1990. - Effect of Consumption of Alcohol, White Wine, and Red Wine on Platelet Function and Serum Lipids, *Journal of Applied Cardiology*, 5.

28. SIEMANN (E.) and CREASY (L.), 1992. - Concentration of the Phytoalexin Resveratrol in Wine, *American Journal of Enology and Viticulture*, 43 (1).
29. LEIGHTON (T.), 1991. - "Levels of Quercetin, Glycosides and Other Flavanols in Allium Vegetables", Presented to the American Chemical Society Annual Meeting, New York.
30. FRANKEL (E.) *et al.*, 1993. - Inhibition of Oxidation of Human Low-Density Lipoprotein by Phenolic Substances in Red Wine, *The Lancet*, 341.
31. WATERHOUSE (A.) *et al.*, 1993. - Inhibition of Human LDL Oxidation by Resveratrol, *The Lancet*, 341.
32. FRANKEL (E.) *et al.*, 1993. - Possible Mechanisms for the Protective Role of Antioxidants in Wine and Plant Foods, *Food Technology*, April.
33. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), 1992. - Moderate Drinking, *Alcohol Alert*, 16 (315).
34. DUFOUR (M.), ARCHER (L.), GORDIS (E.), 1992. - Alcohol and the Elderly, *Clinics in Geriatric Medicine*, 8 (1).
35. KASTENBAUM (R.), 1980. - In Moderation, Generations, American Society on Aging, San Francisco, CA.
36. MISHARA (B.) and KASTENBAUM (R.), 1980. - *Alcohol and Old Age*, Grune & Stratton, New York.
37. GURALINK (J.) and KAPLAN (G.), 1989. - Predictors of Health Aging: Prospective Evidence from the Alameda County Study, *American Journal of Public Health*, 79 (6).
38. CHRISTIAN (J.) *et al.*, 1993. - "Long-Term Alcohol Intake and Cognition in Aging Twins", Abstract presented at Research Society of Alcoholism, San Antonio, TX.
39. HOLBROOK (T.) and BARRET-CONNER (E.), 1993. - A Prospective Study of Alcohol Consumption and Bone Mineral Density, *British Medical Journal*, 306.
40. LIPTON (R.), 1993. - "The Stress Buffering Role of Moderate Alcohol Use on the Relationship between Stress and Depression", Presented at Society for Behavioral Medicine, San Francisco, CA, March.
41. COHEN (S.) *et al.*, 1993. - Smoking, Alcohol Consumption and Susceptibility to the Common Cold, *American Journal of Public Health*, 83 (9).
42. PITTMAN (D.) and WHITE (H.) (eds.), 1991. - Society, Culture and Drinking Patterns Reexamined, Rutgers Center of Alcohol Studies, NJ.
43. KLATSKY (A.) and ARMSTRONG (M.), 1993. - Alcoholic Beverage Choice and Risk of Coronary Artery Disease Mortality: Do Red Wine Drinkers Fare Best? *The American Journal of Cardiology*, 71.
44. DU V. FLOREY (C.) *et al.*, 1992. - Euromac: A European Concerted Action: Maternal Alcohol Consumption and its Relation to the Outcome of Pregnancy and Child Development at 18 Months, *International Journal of Epidemiology*, 21 (4) Suppl. 1.
45. SERDULA (M.) *et al.*, 1991. - Trends in Alcohol Consumption by Pregnant Women: 1985 through 1988, *Journal of the American Medical Association*, 265 (7).
46. ABEL (E.) and SOKOL (R.), 1991. - A Revised Conservative Estimate of the Incidence of FAS and its Economic Impact, *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 15 (3).
47. WILLETT (W.) *et al.*, 1987. - Moderate Alcohol Consumption and Risk of Breast Cancer, *The New England Journal of Medicine*, 316 (19).
48. SCHATZKIN (A.) *et al.*, 1989. - Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Cross-Cultural Correlation Study, *International Journal of Epidemiology*, 18 (1).
49. CHU (S.) *et al.*, 1989. - Alcohol Consumption and the Risk of Breast Cancer, *American Journal Epidemiology*, 130.
50. BOUCHARDY (C.) *et al.*, 1990. - Alcohol, Beer, and Cancer of the Pancreas, *International Journal of Cancer*, 45 (5).
51. WILLETT (W.) *et al.*, 1987. - Alcohol and Breast Cancer (Letter), *The New England Journal of Medicine*, 317.
52. Centre for Information on Beverage Alcohol, "Recommended Drinking Limits, International Comparisons", CBA Report, 1994.
53. Research & Education. - "International Research Status Report: Positive Findings on Moderate Alcohol and Wine Consumption", Wine Institute, 1993.



**CONSOMMATION DE VIN ET ACCIDENTS VASCULAIRES  
CEREBRAUX: EVIDENCE EPIDEMIOLOGIQUE**

Rapport présenté à l'O.I.V. par le professeur J.M. Orgogozo  
(France)

Bordeaux, Juin 1995



## Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (ou ictus, ou attaques cérébrales) sont la troisième cause principale de mortalité dans les pays développés, immédiatement après les maladies cardiaques et les cancers. Ils sont aussi, de loin, la première cause d'invalidité chronique. Ils représentent par conséquent un problème majeur de santé publique. Parmi les nombreux facteurs qui influencent, dans les populations, le risque qu'a chaque individu de développer une maladie vasculaire en générale et cérébrovasculaire en particulier, les habitudes de vie et notamment les habitudes alimentaires sont l'objet d'un intérêt croissant. La question d'un possible effet d'une consommation modérée d'alcool, et surtout de vin, sur le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est encore controversée mais la plupart des indices convergent pour suggérer un effet protecteur, dans certaines limites de consommation, contre leur forme la plus fréquente, l'infarctus cérébral. A l'inverse, le risque d'hémorragie cérébrale et d'hémorragie méningée semble augmenter avec la consommation moyenne de boissons alcoolisées.

### **I - Sous-types d'accidents vasculaires cérébraux**

Pour les études épidémiologiques sur les AVC en général, et particulièrement pour l'étude de la relation consommation de boissons alcoolisées/AVC, il est important de distinguer le plus précisément possible les différents sous-types d'AVC :

#### *a) Infarctus cérébraux*

- Infarctus cérébraux athérotrombotiques : ils sont dus à une obstruction par l'artériosclérose des grosses artères menant au cerveau, soit au niveau du cou soit dans le crâne. Le mécanisme de l'infarctus est soit une thrombose locale, entraînant une occlusion à l'endroit où l'artériosclérose est la plus développée, soit une embolie à partir de cette zone vers les artères cérébrales situées en aval.

- Infarctus cérébraux par embolie cardiaque : ils sont dus à la migration de caillots partant du coeur, terminant leur course pour occlure une artère cérébrale. L'origine des caillots est soit une lésion

d'une valve cardiaque ou de la paroi du coeur (cardiopathies structurales) soit des troubles du rythme (rythmopathies) qui, du fait de la stase du sang dans les cavités du coeur, ventricule ou oreillette entraînent la formation de caillots.

- Infarctus cérébraux lacunaires : ils correspondent, par définition, à des petits infarctus profonds dans le territoire de petites artères pénétrantes du cerveau, dus à une maladie locale de ces artérioles la plupart du temps secondaire à l'hypertension artérielle chronique qui épaissit progressivement la paroi de ces artérioles.

Il y a de nombreuses autres causes d'infarctus cérébraux, d'une grande importance pratique pour le traitement de ces malades, mais comme elles sont numériquement beaucoup plus rares, elles peuvent être ignorées pour la discussion de la plupart des études épidémiologiques.

#### *b) AVC hémorragiques*

- hémorragies intracérébrales spontanées (par opposition aux hémorragies traumatiques) : elles sont principalement dues à une maladie artériolaire d'origine hypertensive, qui provoque des petits anévrysmes sur ces artérioles, à des troubles de la coagulation liés à l'alcoolisme et plus rarement à des malformations vasculaires à l'intérieur du cerveau. L'angiopathie amyloïde corticale est une cause de découverte plus récente, qui touche des sujets très âgés et devient donc de plus en plus fréquente à mesure que l'âge moyen de la population augmente dans les pays développés.

- hémorragie méningée, sous-arachnoïdienne : cette catégorie spéciale d'AVC est principalement due (si on exclut les cas secondaires à un traumatisme crânien) à la rupture d'un anévrysme à la bifurcation de grosses artères à la surface du cerveau. Habituellement ces hémorragies ne touchent pas directement le cerveau (d'où le nom d'hémorragie méningée, ou sous-arachnoïdienne, et non pas cérébrale) et elles sont souvent classées en dehors des AVC sauf si elles provoquent secondairement des complications cérébrales, ce qui est malheureusement fréquent. La mortalité de cette forme est élevée, ce qui la rend d'autant plus redoutable qu'elle touche plus volontiers des sujets jeunes.

Les proportions des types et des mécanismes d'AVC diffèrent largement d'une étude à une autre, d'une population à une autre, et d'une région du globe à une autre, en fonction des caractéristiques de la population, et des moyens de diagnostic utilisés. Par exemple, l'estimation de la proportion des AVC ischémiques dus à l'athérosclérose varie de 10 à 43% selon les études. Les registres hospitaliers ont tendance à surestimer les cas les plus sévères, et donc les hémorragies cérébrales. L'utilisation systématique du scanner cérébral (une méthode très fiable de diagnostic d'AVC) dans certains registres a permis de reconnaître une plus grande proportion d'infarctus lacunaires (13 à 20%) et une fréquence plus faible des hémorragies cérébrales (10-15%) que dans la plupart des registres plus anciens basés sur des données cliniques seulement. Bien qu'elles soient plus rares que les infarctus cérébraux, les hémorragies cérébrales sont plus menaçantes car elles sont plus souvent mortelles à la phase aiguë.

## 2 - Facteurs de risque d'AVC

Les corrélations entre la fréquence de survenue des AVC et certains facteurs de risque (dont la présence augmente la probabilité d'avoir un AVC) ont été étudiées intensément. Les facteurs les plus importants sont l'âge (qu'on ne peut malheureusement pas modifier), le sexe masculin (idem...) et l'hypertension artérielle - HTA - (qui est modifiable individuellement) : le risque d'AVC, ischémique ou hémorragique est multiplié par 4 (risque relatif RR = 4) chez les hypertendus par comparaison aux normotendus, et dans pratiquement toutes les études l'HTA s'est avérée être le plus puissant facteur de risque d'AVC. Son risque attribuable (proportion du risque liée au facteur) dans les AVC va jusqu'à 75% dans certaines populations. De plus, une étude récente a montré que toute augmentation de la pression artérielle, dans les limites de la normale aussi bien que pour les TA trop élevées, augmente le risque d'AVC : une augmentation de 5 à 10 mm de mercure de la pression diastolique (le 2ème chiffre) entraîne une augmentation de 40% de risque d'AVC pour toutes les valeurs de base.

L'impact très élevé du *tabagisme* sur le risque d'AVC est aussi bien connu, avec un risque relatif estimé à environ 2 chez les personnes qui fument régulièrement au moins 10 cigarettes par jour. Cependant le

risque attribuable pour les différents types d'AVC n'est pas encore clair. Aussi, le risque relatif d'AVC ischémique chez les fumeurs varie de 2 à 4 selon les études et une étude récente de Donnan et coll. en Australie indique que le risque associé au tabagisme est maximum pour les infarctus athéro-thrombotiques (RR = 6) alors qu'il n'y a pas d'augmentation des infarctus cardio-emboliques. Dans certaines études, le risque d'une hémorragie cérébrale n'est pas augmenté par le tabagisme, alors que ce risque est doublé dans d'autres études. Le mécanisme par lequel l'abus de cigarettes augmente le risque d'AVC reste incertain : un effet direct majeur sur l'athérosclérose, comme pour les maladies coronariennes ou pour les artérites des membres inférieurs ne semble pas très probable en raison de la diminution rapide du risque d'AVC observé après arrêt du tabac. Mais, la tabagie provoque aussi une augmentation du niveau de fibrinogène et de certains facteurs de coagulation dans le sang, avec une stimulation de l'agrégation plaquettaire et une augmentation de la viscosité du sang qui peuvent jouer un rôle important pour favoriser la thrombose dans des artères déjà altérées par d'autres facteurs.

Le risque d'AVC ischémique est aussi augmenté par un certain nombre de *maladies cardiaques*, telles que les valvulopathies, l'insuffisance coronaire, l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie ventriculaire gauche, les troubles du rythme etc. ... soit en raison d'un risque embolique direct lié à ces cardiopathies (voir plus haut) soit par association à une artériosclérose, ou simplement en raison de facteurs de risque communs (la maladie cardiaque n'étant alors qu'une manifestation parmi d'autres d'une pathologie cardiovasculaire diffuse). Ceci est important dans la mesure où une manifestation cardiaque ou artérielle périphérique d'un facteur de risque majeur ou d'une combinaison de facteurs de risques vasculaires mineurs n'est pas nécessairement la cause d'un infarctus cérébral, mais indique un risque particulièrement élevé de récurrence. Ceci peut expliquer pourquoi les corrélations entre cardiopathies ischémiques et ischémie cérébrale ne sont pas identiques dans différentes études : dans l'étude de Framingham le risque d'AVC est augmenté pratiquement autant dans l'angine de poitrine que dans l'infarctus du myocarde, tandis que dans l'étude de Rochester, seuls les infarctus du myocarde récents étaient associés à une augmentation du risque d'AVC ischémique.

*La fibrillation auriculaire - FA -* a été de nombreuses fois identifiée comme facteur de risque des AVC ischémiques : dans l'étude de Framingham, le RR d'AVC allait de 4, pour les FA idiopathiques chroniques isolées, à 17 en cas de FA dues à une cardiopathie rhumatismale. Dans cette étude le risque d'AVC attribuable à la FA était de 7,3% entre 60 et 69 ans et de 31% après 80 ans. Cependant, chez des sujets plus jeunes (45 ans en moyenne) la FA seule n'augmente pas le risque d'AVC, ce qui n'est pas en faveur d'une relation causale directe. Aussi, beaucoup de spécialistes pensent que la FA est probablement seulement un indicateur de dysfonction cardiovasculaire chez les sujets âgés et qu'elle n'est une cause directe qu'en association avec d'autres anomalies cardiaques. Beaucoup d'autres maladies cardiaques sont assez fréquentes chez les patients atteints d'un AVC, mais soit la relation causale n'est pas prouvée, soit elles sont beaucoup plus rares que la FA dans la population générale. Aussi ne seront-elles pas discutées plus ici.

La relation entre *diabète sucré* et AVC a été mise en évidence par plusieurs études. Deux grandes études prospectives de cohortes (celle de Abbott et celle de Barrett-Connor) ont montré que le risque d'AVC ischémique est augmenté chez les diabétiques (RR=2) indépendamment des autres facteurs de risque, en particulier de l'HTA. La deuxième étude soulevait la possibilité d'un biais du fait que les AVC ischémiques sont souvent plus sévères chez les diabétiques que chez les non-diabétiques, ce qui pourrait entraîner une surestimation du diabète associé aux AVC, ceux-ci étant d'autant plus facilement identifiés et amenés à l'hôpital qu'ils sont plus graves.

*Excès de cholestérol* : les études sur l'hypercholestérolémie familiale ont été les premières à montrer clairement le rôle favorisant de l'artériosclérose de certaines lipoprotéines, en particulier le cholestérol de faible densité. Beaucoup d'autres études ont confirmé l'association entre un taux sanguin élevé de cholestérol total et de cholestérol de faible densité et les effets protecteurs apparents du cholestérol de haute densité. Cette relation est plus évidente pour les maladies coronariennes (angine de poitrine et infarctus du myocarde) que pour les AVC ischémiques, en partie à cause de difficultés méthodologiques et en partie à cause d'une imprécision sur l'étude des différentes fractions du cholestérol. Mais les études portant sur de très grands nombres de sujets ont confirmé, pour la plupart, une association entre

infarctus cérébral et les anomalies du cholestérol décrites plus haut. Le facteur le plus prédictif des AVC, comme pour la maladie coronarienne, semble être le rapport cholestérol de haute densité/cholestérol total.

Parmi d'autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'AVC on peut citer les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires comme facteurs de risque d'hémorragie cérébrale et les contraceptifs oraux fortement dosés en oestrogène pour tous les types d'AVC.

Enfin, il est important de savoir que dans les AVC ischémiques, et en particulier chez les sujets jeunes (de moins de 50 ans), la cause exacte peut rester inconnue même après des explorations très complètes au niveau du coeur, des artères et des facteurs sanguins. Aussi, les recherches dans ce domaine restent-elles actives, et un domaine particulièrement intéressant aujourd'hui est la corrélation entre la consommation d'alcool, en particulier de vin, et le risque d'AVC.

### 3 - Consommation d'alcool et risque d'AVC

#### a) Données de base

De nombreuses études épidémiologiques, portant sur plusieurs centaines de milliers de sujets, ont conclu de façon démonstrative qu'une consommation modérée de boisson alcoolisée est associée à une réduction de 25% à 60% des risque d'infarctus du myocarde et de mortalité liée à l'ischémie coronaire. Ces données, détaillées aussi dans le chapitre "Vin et Santé" de Teissedre, Cabanis et Moutounet, suggèrent qu'une consommation modérée d'alcool pourrait être un des plus puissants moyens de protection vasculaire disponibles. De fait une revue générale récente(1994) sur l'effet des médicaments anti-plaquettaires a montré que la réduction de risque entraînée par ces médicaments - en particulier l'aspirine - après un premier accident ischémique (*prévention secondaire*) est seulement de 25%. De plus le bénéfice apporté par l'aspirine est proche de 0 dans les études de *prévention primaire* (avant tout accident vasculaire) chez des hommes d'âge moyen alors que la protection apportée par la consommation modérée de boissons alcoolisées est particulièrement élevée comme on le verra plus loin. Dans une revue très souvent citée sur le traitement et la prévention de l'infarctus du myocarde, parue dans le prestigieux

New England Journal of Medicine (Manson et coll., 1992) la consommation modérée d'alcool figure comme une des 9 mesures susceptibles de diminuer notablement le risque d'infarctus du myocarde. Cependant, cette protection apparente n'a pas d'explication simple, et plusieurs points importants restent mal définis :

- 1) rapport entre bénéfice potentiel et risque chez des sujets à faible risque de maladie cardiovasculaire et/ou à risque élevé de problème d'alcoolisme;
- 2) rôle préventif sélectif, ou au contraire rôle aggravant, de l'alcool vis à vis de tel ou tel aspect particulier de la maladie vasculaire artérielle;
- 3) rôle protecteur relatif d'un type de boisson alcoolisée, notamment le vin, par rapport aux autres;
- 4) effet d'une consommation occasionnelle ou irrégulière par rapport à une consommation régulière;
- 5) influence de facteurs concomitants, sociaux, professionnels, culturels et alimentaires, sur cette protection;
- 6) prédisposition génétique à une sensibilité à des facteurs de risque ou à des facteurs protecteurs externes ;
- 7) interaction avec d'autres facteurs aggravant ou protecteurs liée au contexte émotionnel, social et économique de chaque individu.

Cependant la crédibilité des effets observés en épidémiologie est renforcée par un certain nombre d'explications biologiques des effets de l'alcool sur le système vasculaire, qui concernent directement les mécanismes des différents types d'AVC. Les observations suivantes ont été faites :

- 1) l'éthanol a un effet anti-plaquettaire qui se manifeste par une augmentation significative du temps de saignement chez les volontaires;
- 2) l'alcool accentue la prolongation du temps de saignement induite par l'aspirine;
- 3) des doses modérées d'alcool entraînent une augmentation du taux sanguin de prostacycline (un puissant vasodilatateur et anti-agrégant plaquettaire naturel), à la fois in-vitro (dans un tube à essai) et in-vivo (après absorption naturelle);
- 4) l'éthanol augmente les effets anti-agrégants de l'aspirine et de la prostacycline in vitro, de façon parallèle à la dose administrée;
- 5) l'effet "rebond" d'une hyper agrégation plaquettaire après la fin d'une consommation aiguë d'alcool est inversé chez le rat, lorsque la

boisson alcoolisée est du vin rouge, alors que cet effet est maximum avec de l'alcool pur, et reste substantiel avec le vin blanc (J.C. Ruf, J.L. Berger et S. Renaud, 1995).

- 6) dans une étude de population, il a été montré une relation entre les quantités d'alcool consommées et l'augmentation de l'activité fibrinolytique (qui dissout les caillots sanguins) dans le plasma;
- 7) dans une autre étude de cohorte, une corrélation a été trouvée entre consommation d'alcool et activité du t-PA plasmatique, facteur majeur de fibrinolyse in vivo, chez 631 sujets volontaires.

Un certain nombre d'études se sont attachées spécialement à la relation entre consommation d'alcool et de vin et survenue d'AVC. L'ensemble des données accumulées suggère un effet bénéfique global d'une consommation modérée d'alcool ou de vin contre les AVC, mais les résultats sont moins nets jusqu'à présent que pour les cardiopathies ischémiques. Ceci peut être dû au fait que moins d'études ont été réalisées, avec moins de sujets et moins d'événements par sujet, ce qui donne moins de puissance à l'analyse statistique. Une autre possibilité est que les AVC sont beaucoup moins homogènes que les attaques cardiaques, dominées largement par l'infarctus du myocarde : en plus de la distinction principale entre AVC ischémique et hémorragique (et nous verrons plus loin que les conséquences de la consommation d'alcool sont vraisemblablement inverses dans ces deux catégories) les AVC ischémiques ont des sous-types dont la réponse au facteur consommation d'alcool peut être différente. La seule façon de progresser dans ce domaine est à l'aide d'études épidémiologiques analytiques qui permettront :

- 1) de noter avec plus de détails les habitudes individuelles de boisson;
- 2) de tenir compte des facteurs de contexte, en plus des facteurs de risque vasculaire connus, qui peuvent influencer la relation avec les habitudes de boisson et,
- 3) d'analyser séparément les différents sous-types d'AVC qui pourraient être influencés de façon différente par la consommation d'alcool et de vin.

C'est l'objectif de l'étude GAZEL-Vin en France, qui étudie chez 20.000 volontaires du Gaz de France et de l'Electricité de France, la relation entre consommation d'alcool et AVC, en plus de la mortalité de toute cause, l'infarctus du myocarde, les cancers et certains indicateurs de morbidité qui peuvent être influencés par des habitudes de boisson tels

que les accidents, l'inadaptation sociale, les maladies invalidantes et la perte d'emploi.

*b - Relations entre consommation d'alcool et mortalité cardiovasculaire*

Les premières études ont porté soit sur la mortalité due aux cardiopathies ischémiques, où les résultats ont été de façon constantes en faveur d'un effet protecteur d'une consommation d'alcool modérée. Il y a moins d'études sur la mortalité globale, mais un effet protecteur a été aussi observé dans certaines études dont la plus récente est celle de Richard Doll et coll. (1994) sur les vieux médecins anglais. Mais la mortalité spécifiquement liée aux AVC a été beaucoup plus rarement étudiée, étant habituellement incluse dans la mortalité cardiovasculaire globale. La première étude à grande échelle prenant en compte la mortalité par AVC a été l'étude d'épidémiologie écologique de Saint Léger et Cochrane parue dans le Lancet en 1979 : la mortalité par AVC montrait seulement une tendance non significative en faveur d'une réduction du risque chez des buveurs de vin tandis que la réduction de la mortalité cardiaque était très significativement proportionnelle à la consommation moyenne de vin dans les 18 pays étudiés. La célèbre publication de Renaud et de Lorgeril sur le "French paradox", parue en 1992 dans le Lancet, était basée sur une étude des statistiques de mortalité par cardiopathie coronarienne - mais pas spécifiquement sur les AVC - dans 17 pays. Cette étude confirmait l'étude de Saint-Léger et a montré, par un calcul d'interaction entre les deux facteurs, que la consommation moyenne de vin entraîne apparemment une protection, proportionnelle à la dose, contre l'augmentation du risque due à une consommation élevée de graisses animale dans certains pays, notamment d'Europe du Nord. Ces résultats ont été récemment confirmés par une nouvelle étude d'épidémiologie écologique dans 21 pays, publiée par Criqui et coll dans le Lancet en 1994 : plus on boit de vin dans un pays, moins on y meurt de maladies cardiovasculaires (à la notable exception cependant du Japon où la durée de vie est record).

Cependant, les études épidémiologiques écologiques sont sensibles à certains biais et doivent être interprétées avec précaution. Certaines études épidémiologiques prospectives de cohortes ont montré une diminution de la mortalité globale chez les consommateurs modérés d'alcool, due entièrement à une diminution des cardiopathies

coronariennes et de la mortalité cardiovasculaire, mais sans discrimination de la mortalité cérébrovasculaire. A l'inverse, d'autres études de cohortes ont conclu à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire proportionnelle à la consommation d'alcool, commençant à des niveaux de consommation relativement faibles, mais dans la plupart des cas cette corrélation négative disparaissait après ajustement, pour les principaux facteurs de risque vasculaires (âge, HTA, tabagisme, hypercholestérolémie). Si l'on met à part l'HTA, car ce facteur de risque peut être aggravé par la consommation régulière d'alcool, la relation néfaste entre consommation d'alcool et risque cardiovasculaire disparaît, ce qui suggère que l'HTA induite par l'alcool est le principal déterminant de l'augmentation du risque. Pour la pathologie cérébrovasculaire, ceci peut être expliqué au moins en partie par une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale dans l'HTA qui est, de loin, le facteur causal le plus important.

#### *c- Relation entre habitudes de boisson et risque d'AVC*

Par rapport aux études portant sur la seule mortalité par AVC, les études de mortalité et de morbidité par AVC sont plus instructives car d'une part elles permettent de discriminer les différents mécanismes d'AVC et d'autre part elles permettent souvent une estimation plus précise de la consommation moyenne d'alcool. En 1989, Camargo a revu 62 études publiées en anglais et de nombreuses autres ont été publiées depuis, qu'on peut trouver dans la revue très détaillée de Van Gijn et coll (1993). Les principales études de ces revues et celles publiées en 1993 et 1994 sont résumées ci-dessous.

Un certain nombre d'études cas-témoins publiées dans les années 1980 ont montré soit une augmentation modérée du risque d'AVC de tous types, soit une absence de modification du risque d'AVC chez les buveurs modérés d'alcool. L'étude de Herman et coll en 1983 a été la première à faire une analyse du risque en fonction du niveau de consommation d'alcool et il n'y avait pas de différence entre les buveurs et les non-buveurs. Gill et coll (1986; 1988) ont réalisé deux études cas-témoins basées sur les mêmes patients hospitalisés de façon consécutive pour un AVC, avec 230 témoins dans la première étude et 577 témoins dans la deuxième, corrélant la consommation d'alcool récente et des marqueurs biologiques d'alcoolisme, avec la survenue

d'un AVC. Dans la première comparaison, les témoins appariés pour l'âge et le sexe étaient hospitalisés dans un service de chirurgie; ils étaient tirés au sort parmi une cohorte de travailleurs dans la seconde. Pour tous les cas avec AVC et les témoins, un questionnaire standardisé a été utilisé pour quantifier la consommation d'alcool pendant les mois précédents. Après ajustement pour l'HTA, le tabagisme et les traitements anticoagulants, il est apparu que le risque d'AVC était divisé par deux ( $RR=0,5$ ) chez les buveurs modérés (10-90 g d'alcool par semaine) et augmenté (de 4 fois dans la première et de 2 fois dans la deuxième étude) chez les gros buveurs (plus de 300 g d'alcool par semaine). La partie ascendante de cette courbe en J était corrélée de façon parallèle avec les taux des principaux marqueurs sanguins de l'alcoolisme, mais pas avec le volume globulaire moyen (la taille des globules rouges est augmenté chez les alcooliques chroniques). Ces résultats étaient valides seulement pour les hommes, le nombre de femmes étant trop faible dans ces études. Malheureusement il n'y a pas de distinction fiable entre AVC ischémique et hémorragique dans cette étude car seulement 20% des cas avec AVC avait eu un scanner cérébral. Une étude ultérieure du même groupe (Ben-Schlomo et coll., 1992) a mis en évidence des différences importantes du risque relatif d'AVC au dessus de 300 g d'alcool par semaine, si les contrôles étaient des patients médicaux ( $RR=0,73$ ) ou des sujets non hospitalisés ( $RR=1,93$ ) mais aucune de ces corrélations n'étaient statistiquement significatives.

Gorelick et coll (1987) ont réalisé une étude cas-témoins d'AVC ischémiques, avec 205 cas de 44 ans et plus comparés à 410 témoins. Le résultat était une association positive faible et non significative entre survenue d'accident ischémique cérébral et consommation d'alcool, quelque soit le niveau de consommation. Leur conclusion principale était par conséquent d'une indépendance du risque d'AVC ischémique par rapport au niveau de consommation d'alcool.

Une autre étude cas-témoins a été publiée récemment par Palomäki et Kaste (1993) basée sur 156 hommes de moins de 61 ans admis consécutivement à l'hôpital pour un AVC ischémique, comparés à 153 témoins appariés. Une consommation élevée, définie comme plus de 300 g d'alcool pur par semaine, était associée à une augmentation de 4,45 du risque relatif d'AVC comparé aux non buveurs, mais avec un intervalle de confiance large (IC 95%=1,09-18,1). Chez les buveurs légers (jusqu'à 150 g d'alcool par semaine), le risque d'AVC était

diminué environ de moitié, mais aussi avec un intervalle de confiance qui incluait l'unité (RR=0,54; IC 95%=0,28-1,05), c'est-à-dire à la limite de la signification statistique. Il n'y avait pas de modification du risque chez les buveurs modérés (150-300 g par semaine). De séparer les cas entre buveurs réguliers (c'est-à-dire buvant au moins un verre 4 à 7 jours par semaine) et buveurs irréguliers (c'est-à-dire 3 verres par semaine ou moins) a permis aux auteurs de trouver chez les buveurs réguliers une corrélation négative beaucoup plus importante entre une consommation légère et la survenue d'AVC (RR=0,12; IC 95%=0,02-0,65) et aussi une protection possible chez les buveurs modérés (RR=0,55; non significatif). D'autres études plus anciennes, anecdotiques (non comparatives) ou cas-témoins, ont eu l'intérêt de suggérer une augmentation du risque d'AVC hémorragique chez les gros buveurs (de façon aiguë ou chronique) qui pourrait expliquer au moins une partie de l'augmentation nette du risque d'AVC observé chez les sujets abusant de l'alcool. D'autres études sur les consommations importantes occasionnelles (comme elles se pratiquent dans certains pays nordiques) ont suggéré une association entre ce comportement et une augmentation du risque d'AVC ischémique "du lendemain matin", mais ceci n'a pas été confirmé dans des études épidémiologiques formelles.

Plus importantes du point de vue d'une possible causalité, sont les *études épidémiologiques prospectives de cohortes*, qui sont moins soumises à des biais, et produisent en général des arguments plus convaincants pour une association entre les habitudes de boisson et la survenue d'AVC, mais ces arguments restent du domaine de l'observation, alors que seules des preuves d'ordre expérimental pourraient éliminer le rôle de facteurs associés faussant la corrélation (facteurs de confusion).

Un certain nombre d'études ont rapporté des résultats pour tous les types d'AVC pris ensemble. Parmi les études les mieux conçues pour contrôler les facteurs de confusion (qui faussent les corrélations observées entre consommation d'alcool et AVC) toutes ont observé une augmentation du risque relatif d'AVC dans les catégories de consommation d'alcool les plus élevées. Comme les limites supérieures de consommation n'étaient pas définies dans ces études et que la définition d'une consommation élevée n'était pas identique d'une étude à l'autre, il est possible que l'augmentation modérée de tous les types

d'AVC observée dans ces études soit due entièrement aux buveurs excessifs, qui ont un risque particulièrement élevé d'hémorragie cérébrale, et ceci a été en fait démontré dans les études qui ont analysé séparément les AVC ischémiques et hémorragiques.

Dans le cadre du Honolulu Heart Programme, Donahue et coll (1986) ont suivi pendant 12 ans une cohorte de 8006 hommes d'origine japonaise. La consommation d'alcool a été recueillie initialement et classée en 4 catégories : aucune; minime (10 - 390 g par mois); modérée (420 - 1090 g par mois) et élevée (plus de 1100 g par mois). Le diagnostic d'AVC ischémique a été fait cliniquement dans cette étude, mais lorsqu'il y avait une suspicion d'hémorragie cérébrale, des examens radiologiques ont été faits pour distinguer entre hémorragie intra-cérébrale et méningée. Globalement, il n'y avait pas de relation significative entre consommation d'alcool et AVC ischémique. A l'inverse, le risque d'AVC hémorragique était multiplié par 2,2 chez les petits buveurs, par 2,9 chez les buveurs modérés, et par 4,7 chez les gros buveurs par comparaison aux abstinentes. Cette augmentation du risque hémorragique était plus importante pour l'hémorragie méningée (RR=5,8) que pour les hémorragies intra-cérébrales (RR=3,9). Après ajustement pour les facteurs de confusion, les auteurs ont conclu que ces résultats étaient indépendants de l'HTA, suggérant une relation causale directe entre consommation d'alcool et le risque d'hémorragie intracrânienne. Dans la Nurses Health Study, Stampfer et coll (1988) ont analysé l'évolution de 85 526 infirmières âgées de 34 à 59 ans, suivies pendant 4 ans. Leur consommation d'alcool hebdomadaire a été recueillie initialement par un auto-questionnaire portant sur les principales habitudes alimentaires, validée préalablement dans un échantillon de 170 infirmières. Même s'il n'est survenu que 66 AVC ischémiques et 28 AVC hémorragiques pendant la période de suivi, les calculs statistiques, après ajustement pour les facteurs de risque vasculaires tels que le tabagisme, l'hypertension, l'âge, le diabète etc..., ont montré que le risque d'AVC ischémique était diminué des 2/3 en cas de consommation d'alcool minimales (entre 5 et 14 g par jour) et diminué de moitié pour les consommations modérées (15 g ou plus par jour). A l'inverse, le risque d'hémorragie méningée était multiplié presque par 4 chez les buveuses modérées mais le résultat net était une diminution du risque d'AVC de tout type chez les buveuses modérées, du fait que les AVC hémorragiques sont spontanément beaucoup plus rares que les AVC ischémiques.

Dans la Copenhagen City Heart Study, une analyse pendant 12 ans de suivi de la survenue d'un premier AVC au cours de vie a été faite chez 12971 sujets âgés de 35 ans et plus, n'ayant jamais eu d'accident vasculaire cérébral auparavant et chez qui les facteurs de risque liés au style de vie ont été recueillis initialement (Lindenstrom et coll., 1993). Le résultat était une tendance à un plus faible risque d'AVC (RR=0,86;NS) pour les consommations quotidiennes d'alcool classées comme modérées à élevées qui devenaient significatives (RR=0,79; IC 95%=0,65-0,97) seulement dans le sous-groupe des fumeurs de cigarettes chez le risque d'AVC est beaucoup plus élevé. Cette étude n'a pas quantifié précisément la quantité d'alcool consommée, mais il est intéressant de noter que dans la grande majorité des sujets, la consommation portait sur la bière - pas sur le vin. Le degré apparentement de protection chez les fumeurs est probablement lié à leur risque spontanément plus élevé d'événements cardio et cérébro-vasculaires, qui donne plus de puissance statistique pour détecter une différence dans ce groupe que dans l'échantillon entier (où le faible taux global d'AVC rend les différences observées moins significatives). Une nouvelle analyse sur la cohorte du Honolulu Heart Programme, qui continue à être étudiée actuellement, a été publiée récemment (Goldberg et coll., 1994) : chez les 2946 hommes qui étaient toujours suivis fin 1988 et avaient rapporté une consommation d'alcool stable pendant les périodes 1965-1968 et 1971-1974 il y avait une tendance pour un plus faible taux de survenue de cardiopathies coronariennes mortelles et non mortelles en proportion de la consommation d'alcool dans tous les groupes d'âge.

Enfin, une étude cas-témoin niché dans une cohorte (c'est-à-dire où les cas d'AVC survenant dans une cohorte étudiée prospectivement sont comparés à des sujets sans AVC appariés dans la même cohorte) a été menée sur un registre de population par Jamrozik et coll. (1994) en Australie sur 536 AVC, chacun d'entre eux étant apparié pour l'âge et le sexe avec jusqu'à 5 témoins de la même zone géographique. Les habitudes de boissons des sujets ont été estimées à partir de la consommation rapportées pendant la semaine précédant l'AVC ou avant l'enquête chez les contrôles. Avec une analyse univariée (ne tenant compte que de la consommation d'alcool), le résultat principal était une incidence significativement plus faible de tous les types d'AVC (RR=0,43; IC 95% = 0,32-0,58), des AVC ischémiques et aussi des AVC hémorragiques chez les buveurs consommant seulement un à 20 g

d'alcool par jour pendant la semaine précédente. Des consommations de 21-40 g et de 41-60 g par jour étaient aussi associées avec une réduction apparente du risque (RR=0,67 et 0,55 respectivement, non significatif), alors qu'une consommation de plus de 60 g par jour était associée à un risque multiplié par 2,5 de tous les types d'AVC (IC 95% = 1,33-4,75). Des analyses multivariées, prenant en compte la contribution d'autres facteurs de risque d'AVC n'ont pas modifié de façon notable ces résultats, ce qui renforce leur signification.

Les résultats des études cas-témoins et d'épidémiologie prospective peuvent être résumés comme suit : le risque d'AVC hémorragique augmente au moins de façon linéaire et possiblement de façon exponentielle en fonction de la consommation moyenne d'alcool, indépendamment de l'HTA, qui peut-être elle-même induite par l'alcoolisme chronique, avec laquelle les effets s'additionnent. La relation entre consommation d'alcool et AVC ischémique est plus complexe. Les consommations minimales à modérées sont associées à une réduction constante du risque dans la plupart des études, mais une consommation élevée est, selon les études, soit associée à un risque inchangé soit à un risque augmenté. Ceci est différent des études portant sur l'infarctus du myocarde où la réduction du risque est proportionnelle à la quantité d'alcool ingéré par jour, même à des niveaux d'alcoolisme chronique (Klatsky et coll., 1986).

Dans la plupart des études, on observe donc une réduction du risque global d'AVC pour des consommations minimales à modérées et une augmentation du risque pour des consommations plus importantes. Une explication possible de cette courbe en J (ou en U) entre la consommation d'alcool et les AVC est que les consommations minimales à modérées diminuent le risque d'AVC ischémique sans beaucoup augmenter le risque d'hémorragie cérébrale, tandis qu'à des niveaux plus élevés de consommation, les hémorragies cérébrales induites par la consommation d'alcool deviennent plus nombreuses que les AVC ischémiques prévenus ou même peuvent se cumuler avec une augmentation du nombre d'AVC ischémiques. En d'autres termes, le bilan net est positif (moins d'AVC) pour les niveaux de consommation allant de minime à modéré mais devient négatif à un niveau de consommation seuil, au-dessus duquel le nombre total d'AVC augmente. Le niveau optimum de consommation pour lequel le taux

net de réduction des AVC est maximum (consommation "bonne pour la santé") est estimé entre 1 et 4 verres standards par jour selon les études et le point d'équilibre au-dessus duquel le risque d'AVC augmente pourrait se situer quelque part entre 3 et 6 verres standards par jour. Il y a des indications que certaines maladies induites par l'alcool, comme la cirrhose du foie, les cancers digestifs et le syndrome alcoolique foetal ont fréquence augmenter au-dessus d'une consommation de 3 verres standard par jour, et il est donc difficile et risqué de faire des recommandations générale quant aux niveaux de consommation "bénéfiques" et "sûrs". Dans la récente publication de Doll et coll. (1994), sur la cohorte, maintenant âgée, de médecins anglais qui avait servi à l'origine pour démontrer la relation entre la fumée de cigarette et le cancer bronchique dans les années 1950, la mortalité de toutes causes et celle par cardiopathie ischémique étaient les plus faibles pour une consommation quotidienne de 2 à 3 verres standard par jour, respectivement. Une augmentation des causes de décès favorisées par l'alcool a été observée au-dessus de 4 verres par jour et des décès de toutes causes bien au-dessus de 6 verres par jour. Cette cohorte de quelque 12 000 survivants des 40 000 médecins initialement étudiés est particulière en ce qu'il s'agit uniquement d'hommes, d'un milieu socio-économique favorisé, âgés de 60 à 90 ans au moment de cette nouvelle enquête et chez qui ne figurent plus bien évidemment les sujets à risque de décès liés à l'alcoolisme. Chez les hommes de cette tranche d'âge, la cause principale de mortalité est constituée par les maladies cardiovasculaires ischémiques dont de très nombreuses études, citées plus haut, montrent que le risque diminue avec la consommation d'alcool. Le résultat de cette nouvelle étude n'a donc rien de surprenant. De nouvelles études d'épidémiologie prospective sur de grandes cohortes comprenant des femmes et des sujets plus jeunes, susceptibles d'avoir une réponse très différente, sont indispensables avant que l'on puisse généraliser ces résultats. Chez les femmes, en particulier les plus jeunes, le risque d'accident cardiovasculaire et cérébrovasculaire ischémique est très faible et il est possible que l'augmentation du risque d'hémorragies cérébrale et méningée, liée à la consommation même modérée d'alcool, entraîne un résultat opposé à celui de l'étude de Doll. Chez les adolescents, garçons et filles, le risque de cardiopathie ischémique est inexistant, alors que le risque de décès favorisés par l'ingestion d'alcool (accident de la route, violence, cirrhose) est non-négligeable même pour des consommations

relativement modérées. Chez les sujets de tous âges ayant un risque de dépendance vis-à-vis de l'alcool, une consommation de boissons alcoolisée même faible ou intermittente peut avoir des conséquences désastreuses et doit être déconseillée même si un bénéfice pour la prévention des maladies cardiovasculaires est avérée. Pour préciser ces points, et ainsi définir ce qui est pour chaque individu une consommation responsable et dénuée de risque, de nouvelles études épidémiologiques analytiques sur des cohortes prospectives, qui comprennent un nombre suffisant de femmes et de sujets jeunes, sont nécessaires afin de mieux préciser ce qui peut être bon, ce qui est sans risque, et ce qui est dangereux dans la consommation de boissons alcoolisées.

#### **d- Problèmes méthodologiques**

Si les tendances en faveur d'un effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool - et particulier de vin - sur le risque d'AVC sont assez uniformes dans la plupart des études épidémiologiques, un certain nombre de biais rendent les conclusions incertaines, ou au mieux seulement indicatives, sur ce qui peut être l'étendue réelle de cet effet. Dans les études du cas-témoin, la principale difficulté provient du choix des témoins : s'ils sont choisis dans un hôpital il est possible qu'une consommation chronique ou aiguë d'alcool ait influencé leur hospitalisation ou, au contraire, que les alcooliques graves aient moins de chances d'être hospitalisés dans un groupe de sujets ayant un AVC en raison d'une mortalité plus précoce; lorsque les témoins sont pris en dehors de l'hôpital, il est possible que des caractéristiques différentes des patients hospitalisés expliquent une partie de la différence : ceci est suggéré par les deux études de Gill et coll. (1986-1988) dans lesquelles le simple changement de témoins a modifié les risques relatifs par un facteur 2.

Dans les discussions d'un rôle pathogène (provoquant des maladies) ou protecteur (diminuant le risque de certaines maladies) de l'alcool, il faut avoir à l'esprit les considérations suivantes :

- la consommation d'alcool et de vin est souvent perçue négativement d'un point de vue moral, au moins dans certains pays ou dans certaines communautés, de telle sorte que la consommation réelle d'un

individu est susceptible d'être sous-estimée ou même niée lors des enquêtes et recherches, en particulier chez les femmes ou chez les gens âgés. Cependant, un certain nombre d'études de validation ont montré que dans des cohortes de volontaires, le rapport de la consommation d'alcool, lors d'entrevues ou sur des questionnaires, n'est habituellement pas très biaisé, sauf peut-être pour les plus hauts niveaux de consommation, ce qui a l'inconvénient de rendre plus difficile à déterminer les seuils de nocivité que les seuils de protection. L'utilisation de marqueurs biologiques (dans le sang) d'alcoolisme chronique manque trop de sensibilité pour être vraiment utile, mais de nouvelles méthodes plus précises (dosage de la transferrine désyallée et de l'hémoglobine acétaldéhyde) pourront probablement aider à résoudre ce problème.

- le choix d'un groupe de référence pour la comparaison entre différents niveaux de consommation d'alcool ou de vin est aussi un point très important. Certaines des études citées dans ce travail n'ont pas fait la distinction entre abstinents de toujours et anciens buveurs. Ceci pourrait produire un biais important si le groupe de référence (non buveur) comprend une proportion non négligeable d'anciens buveurs qui ont arrêté de boire en raison de la survenue de maladies provoquées par la consommation d'alcool. Ce point a été particulièrement examiné par Shaper et coll. (1988), qui ont observé dans une cohorte prospective de 7 500 hommes âgés de 40 à 59 ans que la courbe en U décrivant la relation entre mortalité totale et consommation d'alcool était causée par les sujets qui avaient déjà eu une maladie cardiovasculaire avant la période de suivi. Cependant, beaucoup d'autres études, antérieures, contemporaines ou ultérieures qui ont fait la distinction entre anciens buveurs et abstinents de toujours ont fait la démonstration d'un effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool et surtout de vin, par rapport à ces deux catégories de non buveurs. De plus, l'étude de Jamrozik et coll., citée plus haut, a montré une protection beaucoup plus nette d'une consommation modérée d'alcool sur les premiers accidents vasculaires cérébraux que sur les récurrences d'AVC, à l'opposé des constatations de Shaper sur les maladies cardiovasculaires.

## Conclusion

En matière médicale, comme dans bien d'autres domaines, chaque spécialiste a tendance à généraliser les données résultant de son expérience empirique, des publications concernant son domaine et des résultats de ses propres recherches, à l'ensemble de la médecine et de la santé publique. Or, chaque individu est un tout, qui nécessite une attention adaptée à cette réalité totale et chaque ensemble d'individus, qu'il soit catégorisé par l'âge, le sexe, l'ethnie, la localisation géographique ou le contexte socio-professionnel, présente des profils de risques différents vis-à-vis de telle ou telle maladie qu'une approche simpliste ne permet pas d'appréhender. Lorsqu'on s'intéresse, d'un point de vue médical, aux implications de la consommation des boissons alcoolisées et en particulier du vin dans notre pays, sur la trajectoire personnelle, sociale et médicale d'un individu, il faut tenir compte avec grand soin des particularités de cet individu. Lorsqu'on évalue l'impact culturel, social, économique et de santé publique des habitudes de consommation de boissons alcoolisées d'un groupe d'individus au niveau d'une communauté, d'une région, d'un pays ou de l'ensemble du monde, la perspective est à l'évidence tout à fait différente. Un médecin doit avoir à coeur l'intérêt de son patient et il doit être armé pour cela de la connaissances de l'état de la science objective d'une part, et des particularités personnelles de son patient d'autre part. Ceci lui permet de choisir des recommandations aussi opposées que celle de l'abstinence totale vis-à-vis des boissons alcoolisées chez un adolescent ou une adolescente à la personnalité fragile, à risque de dépendance ou de comportement déviant, ou à l'inverse de conseiller à un homme d'une soixantaine d'années de ne pas renoncer à boire un ou deux verres de vin à chaque repas, en même temps qu'il lui interdit de continuer de fumer. Au niveau des populations, le médecin devra s'associer, par ses conseils et ses explications, aux campagnes contre l'alcoolisme et contre l'alcool au volant, de la même façon qu'il est un acteur dans la lutte contre le tabagisme, l'utilisation de drogues illégales nocives et des mauvaises habitudes alimentaires, en même temps qu'il participe aux campagnes de dépistage et de prévention des cancers et d'autres affections fréquentes. La dimension culturelle, et en tout cas traditionnelle, de la consommation de vin dans notre pays est souvent utilisée comme un argument pour la défense d'une consommation "modérée" de vin face

aux attaques, réelles ou ressenties comme telles, en provenance de certains pays ou de certaines organisations internationales. Ni la tradition d'un côté, ni l'idéologie d'un autre, ne sont des arguments scientifiques. D'où qu'elle vienne, l'outrance est regrettable, mais il n'est pas efficace ni crédible d'y répondre par l'outrance. Si certains affirment, parce que leur religion ou leur morale personnelle le leur commande, que toute consommation de boisson alcoolisée est mauvaise, cela vaut pour eux et doit être respecté, mais si cela tend au prosélytisme universel il faut s'y opposer. A l'inverse, les mauvaises habitudes séculaires d'un pays grand producteur et de là trop grand consommateur de vin, ne peuvent être tenues comme justification d'une consommation excessive car néfaste en termes de santé publique et individuelle. Les données médicales et épidémiologiques sur les effets des différents niveaux de consommation de boissons alcoolisées exposées dans ce chapitre, permettent des conclusions nuancées mais importantes qui sont celles-ci :

- 1) il n'y a pas de raison de conseiller pour des raisons de santé, aux individus qui, par goût ou par choix, ne consomment pas de boissons alcoolisées de changer leurs habitudes : l'alcool n'est une solution à rien et le vin n'est pas un médicament;
- 2) les buveurs excessifs et les personnes à risque de dépendance alcooliques doivent être encouragées et aidées à s'abstenir de toute consommation de boissons alcoolisées, de la même façon que les gros fumeurs et les bronchitiques chroniques doivent bannir la consommation de cigarettes;
- 3) les sujets qui par culture et/ou par goût ont l'habitude d'une consommation modérée de boissons alcoolisées et en particulier de vin, ne doivent pas être dissuadés de continuer car les données présentées dans ce chapitre et dans d'innombrables autres publications indiquent que cette habitude ne présente pas de danger ni pour eux, ni pour les autres;
- 4) Chez les sujets les plus à risque de pathologies cérébro- et cardiovasculaires, le premier conseil est de contrôler les facteurs de risque évitables (tabagisme, HTA, hypercholestérolémie, etc....) et seulement après cela, et si leur personnalité s'y prête, il peut leur être conseillé une consommation modérée et régulière de vin.

**L'Alcool comme facteur de risque d'AVC -1-  
Données préliminaires**

- \* Relation entre alcool et AVC signalée dès 1725 (cf Gorelick, 1989) et établie dès les années 50-60 (Pakkenberg 1954; Balow et coll., 1966)
- \* De nombreux articles ont décrit une relation entre alcoolisme aigu et AVC (surtout chez les jeunes)
- \* Différents travaux ont décrit une relation entre AVC et alcoolisme chronique (>200 à 300 g alcool / semaine)

**L'Alcool comme facteur de risque d'AVC -2-  
Premières études**

- \* **Le groupe finlandais de Hillbom et Kaste** a publié entre 1978 et 1985 six articles liant l'alcoolisme à la survenue d'AVC ischémiques ou hémorragiques et d'hémorragies méningées.
- \* **Gill et coll (1986, 1988)** : le risque d'AVC x 1,8 chez les hommes buvant plus de 300 g / semaine, mais pas chez les femmes; si les gamma GT > 30, le risque x 35-40 (tous AVC)

<p style="text-align: center;"><b>L'Alcool comme facteur de risque d'AVC -3- Mécanismes</b></p>
---

\* L'explication d'un excès de risque d'AVC ischémique repose sur:

- l'induction d'arythmies cardiaques (notamment FA)
- des anomalies de la paroi ventriculaire (et myocardiopathies)
- l'hypertriglycéridémie
- la stimulation de l'agrégation plaquettaire
- l'activation de la cascade de la coagulation
- l'augmentation du tonus artériolaire cérébral
- la fréquente association entre alcoolisme et tabagisme
- la moins bonne hygiène de vie chez les gros buveurs

**Alcool et vin comme protecteur des AVC ischémiques -1-  
Epidémiologie écologique (a)**

**\* St Léger et Coll, Lancet 1979**

Dans 18 pays développés: étude de la consommation moyenne d'alcool

Forte relation négative entre vin et décès cardiaque et par AVC

Cette corrélation existe avec le vin, pas avec la bière ou les alcools

**\* Renaud et De Lorgeril, Lancet, 1992**

Dans 17 pays d'Europe ayant des consommations de vin différentes

La France (+ Suisse et Royaume Uni) déroge à la relation Lipides/CVD

L'ajustement pour la consommation de vin fait disparaître le paradoxe

Possible bénéfice de l'absorption au cours des repas

**Alcool et vin comme protecteur des AVC ischémiques -2-  
Epidémiologie écologique (a)**

**\* Gill et Coll, New Engl. J. Med. 1986; Int J. Epidemiol, 1988**

Comparent 230 AVC de 20 à 70 ans vs 577 témoins

Risque : x 0,5 chez les buveurs « légers » (10-90 g/semaine)

Risque : x 1,8 chez les gros buveurs (>300 g / semaine)

Relation incertaine chez les femmes (moins buveuses)

**\* Gorelick et Col. Stroke; 1987**

Comparent 205 AVC de 44 ans et plus vs 410 témoins hospitalisés

Aucune corrélation entre ingestion aiguë (ajustée) et risque d'AVC

La corrélation apparente alcool /AVC est due à l'effet associé du tabac

**Alcool et vin comme protecteur des AVC ischémiques -1-  
Epidémiologie écologique (b)**

**\* Criqui et Ringel, Lancet, 1994**

Dans 21 pays développés à haut niveau de revenus, de 1965 à 1988  
La France a la plus haute consommation de vin et d'alcool (en baisse)  
Mais elle a la plus faible mortalité cardiovasculaire après le Japon  
Association inverse entre mortalité cardiovasculaire et alcool dans le  
vin

Mais : encore trop de décès par cirrhose du foie (en diminution)  
Déconseille d'encourager la consommation modérée de vin au public.

**Alcool et vin comme protecteur des AVC ischémiques  
Etudes cas-témoin (b)**

**\* Palomäki et Kaste, Stroke 1993**

Comparent 156 AVC (hommes < 60ans) vs 153 témoins

Risque : x 0,54 chez les buveurs « légers à modérés »  
(< 150 g / semaine)

x 0,12 chez les buveurs légers réguliers

inchangé chez les buveurs « modérés »

(150-300 g / semaine)

x 0,55 chez les buveurs modérés réguliers

x 4,45 chez les gros buveurs (300 g / semaine)

Presque tous les cas avaient un infarctus cérébral (au scanner X)

**Alcool et vin comme protecteur des AVC ischémiques -3-  
Epidémiologie prospective (a)**

**\* Honolulu Heart Program, JAMA, 1986**

Etude d'une cohorte de 8006 japonais suivis pendant 10ans  
Aucune relation entre consommation d'alcool et ischémie cérébrale

**\* Nurses ' Health Study, NEJM, 1988**

Etude prospective de 87526 infirmières américaines  
Risque relatif d'AVC : 0,3 (0,1-0,7) avec 5-14 g/j  
0,5 (0,2-1,1) avec plus de 15 g/j  
(et protection similaire - 0,6 - pour l'infarctus du myocarde)

**Alcool et vin comme protecteur des AVC ischémiques -4-  
Epidémiologie prospective (b)**

**\* Klatsky et Coll., Stoke 1989; Am. J. Cardiol. , 1990**

Etude prospective de 123840 personnes suivies pendant 7 ans  
Distingue jamais-buveurs et ex-buveurs  
Faible réduction des décès par AVC (0,7-0,8) de 1 à 5 verres/j  
Mais : forte réduction des décès par AVC occlusifs (0,3-0,4)  
Augmentation (x1,4) au delà de 5 verres/j  
Le vin est le plus protecteur que la bière ou les liqueurs

**\* Boysen et Coll, Neuroepidemiology, 1993**

Etude prospective de 13000 Danois suivis pendant 12 ans  
Réduction modeste des AVC chez les buveurs (bière)  
Mais : Réduction nette du risque d'AVC lié au tabac.

**Alcool et vin comme protecteur des AVC ischémiques -5-  
Epidémiologie prospective (c)**

**\* Goldberg et al., Circulation, 1994**

Honolulu Heart Program: Suivi de 6069 d'homme Americano-Japonais

- Baisse des accidents mortels et non mortels avec l'augmentation de la consommation d'alcool
- Augmentation du risque d'accident cérébraux mortels et non mortels avec l'augmentation de la consommation chez les hommes moyennement agés.
- Augmentation du risque d'accidents cérébraux avec des consommations faibles (< 14 ml/j) et modérées (15-39 ml/j) chez les hommes âgés (> 64 ans)

**Alcool et vin comme protecteur des AVC ischémiques -6-  
Epidémiologie prospective (d)**

**\* Jamrozik et al, Stroke, 1994**

Etude cas-témoins chez une population sédentaire.

Comparaison de 536 AVC vs x5 témoins

Pour des consommation de 1-60 g/j d'alcool (semaine précédente)

réduction significative du risque :

AVC totaux :	0,43 - 0,67
AVC ischémiques :	0,49 - 0,76
Hémorragies cérébrales :	0,15 - 0,35

Pour des consommations > 61 g/j

Augmentation du risque AVC dans toutes les catégories

AVC totaux :	2,75
AVC ischémiques :	2,15
Hémorragies cérébrales :	4,42

**Consommation d'alcool et mortalité**  
**- mortalité totale et mortalité cardiovasculaire**  
**Nurse's Health Study, NEJM, 1995**

Mortalité	Consommation moyenne d'alcool (g/j)					
	0	0,1-1,4	1,5-4,9	5-14,9	15-29,9	>30
totale	1,0	0,91	0,83	0,88	0,89	1,19
CVD	1,0	0,79	0,57	0,73	0,66	0,74
coronarienne	1,0	0,82	0,51	0,64	0,65	0,59
blessure	1,0	0,75	0,70	1,15	1,17	1,08
cirrhose	1,0	0,21	0,69	1,27	1,86	2,25

Résultats exprimés en risque relatif (=1 chez les abstinentes)

**Consommation d'alcool et mortalité**  
**- en fonction de l'âge et des facteurs de risque vasculaires**  
**Nurse's Health Study, NEJM, 1995**

	Consommation moyenne d'alcool (g/j)			
	0	0,1-1,4	1,5-29,9	>30
toutes femmes	837	321	1241	259
sans facteur de risque	1,0	0,75	0,95	2,22
>1 facteur de risque	1,0	0,93	0,84	1,12
femmes > 50 ans	716	261	1033	228
sans facteur de risque	1,0	0,84	0,96	1,89
>1 facteur de risque	1,0	0,88	0,81	1,08

<p style="text-align: center;"><b>Alcool et vin comme protecteurs des AVC ischémiques</b> <b>Mécanismes</b></p>
---

\* Explications de la diminution du risque vasculaire ischémique

- Augmentation du taux de prostacycline
- Inhibition de l'agrégation plaquettaire
- Stimulation de la fibrinolyse (par le t-PA)
- Diminution du taux sérique de LDL
- Augmentation du taux sérique de HDL
- Facteurs protecteurs spécifiques au vin (paroi artérielle?)

**Alcoolisme et hémorragie cérébrale / méningée -1-  
Données préliminaires**

- \* **Deykin et Coll., New Engl. J. Med. 1982**: éthanol potentialise l'aspirine
- \* **Hillbom & Kaste, Neurology, 1982** : facteur de risque d'hémorragie méningée
  - plus chez la femme que chez l'homme
  - intoxication occasionnelle ou alcoolisme chronique
- \* **Calandre et Coll. Stroke, 1982** : facteur de risque majeur d'hémorragie cérébrale

**Alcoolisme et hémorragie cérébrale / méningée -2-  
Etudes prospectives**

- \* **Honolulu Heart Program, 1986** : 8006 sujets suivis pendant 10 ans
  - gros buveurs :     risque d'hémorragie méningée x 6
  - risque d'hémorragie cérébrale x 4
  - risque diminué après désintoxication
- \* **Stampfer et Coll., New Engl. J. Med., 1988** : 87526 infirmières suivies pendant 5 ans  
Risque d'hémorragie méningée augmenté avec la consommation
- \* **Klatsky et Coll., Amer. J. Cardiol. 1990** : 123840 personnes suivis pendant 5 ans  
Risque d'hémorragie x 5 si + de 5 verres/j

**Alcoolisme et hémorragie cérébrale / méningée -3-  
Données complémentaires**

**\*Montforte et al. Stroke, 1992 : Etude cas-témoin sur 24 cas**

- Risque maximum est lié à l'alcoolisme ( $p=0,009$ )
- Hémorragies par alcoolisme sont plutôt lobaires
- Risque lié à l'hypertension est moindre ( $p=0,05$ )
- Hémorragies hypertensives sont plutôt profondes

**\* Etudes contradictoires : Pas de relation alcoolisme / hémorragies**

- Okada et coll. (Japon) : cohorte (Stroke, 1976)
- Pettiti et coll. (USA) : cas-témoin (JAMA, 1979)
- Sacco et coll. (Framingham) : cas-témoin (Neurology, 1984)

**Alcoolisme et hémorragie cérébrale / méningée -4-  
Mécanismes**

**\* Weisberg, Stroke, 1988; Gorelick, Stroke 1989 (revues) :**

- Rôle de l'hypertension induite par l'alcool
- Rôle de la fragilité capillaire (?)
- Déficit de facteurs hépatiques de coagulation et hypo-plaquetose
- Stimulation de la fibrinolyse, anomalies du fibrinogène
- Coagulation intravasculaire disséminée

**Composés dérivés du vin rouge et leurs propriétés  
antiathérogènes : résultats préliminaires du programme  
« Vin et Santé »**

Rapport présenté à l'O.I.V. par le professeur J. Caen  
(France)

Paris, avril 1997

Composés dérivés du vin rouge et leurs propriétés  
antiathérogènes : résultats préliminaires du programme  
« Vin et Santé »

M. KONNEH, J. CAEN  
Institut des Vaisseaux et du Sang,  
Hôpital Lariboisière, 75475 Paris Cedex 10, France.

Mots clés : Vin rouge, santé, athérosclérose, maladie coronarienne,  
« French Paradox ».

### Introduction et Résumé

Le développement de l'athérosclérose est la conséquence de l'interaction d'une succession d'événements se déroulant sur plusieurs années. Parmi les premiers phénomènes de ce processus, on trouve l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales et leur migration trans-endothéliale. Les monocytes sont activés au sein du micro-environnement sous-endothélial. Cet environnement fournit les conditions nécessaires aux modifications oxydatives des lipoprotéines de faible densité (LDL). L'absorption ultérieure de ces lipoprotéines, modifiées par la voie d'un récepteur anormal, conduit à la formation de cellules spumeuses. Les macrophages activés sont également une source riche en cytokines et facteurs de croissance qui favorisent la mobilisation de macrophages supplémentaires et de cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et qui dégagent des radicaux libres dérivés de l'oxygène lesquels peuvent interrompre le fonctionnement de l'endothélium vasculaire conduisant ainsi à un dysfonctionnement endothélial et à des altérations ultérieures qui se perpétuent par elles-mêmes.

### Athérosclérose et maladies coronariennes

Les maladies athéroscléreuseuses sont les principales pathologies à la base de l'évolution des maladies coronariennes. L'athérosclérose est responsable de 50 p. 100 de la mortalité totale en Occident ; l'attention a donc été portée

sur les sites de cette pathologie qui pourraient constituer un terrain d'intervention thérapeutique. La distribution géographique des maladies coronariennes a montré des différences considérables entre les pays méditerranéens, tels que l'Italie, la France et les pays d'Europe du Nord, comme la Finlande et l'Écosse. Malgré une absorption de graisses comparable, les populations françaises et italiennes sont moins sujettes aux maladies coronariennes que leurs homologues du Nord. Bien que cela puisse s'expliquer partiellement par une différence génétique au sein de ces populations, la théorie communément admise est que ces différences, également connues sous le nom de « French Paradox », sont liées au style de vie. L'absorption de vin et de lipides monoinsaturés sous forme d'huile d'olive, par les français, est désormais considérée comme l'explication possible de ces différences.

#### Oxydation des lipides et le « French Paradox »

L'oxydation de particules LDL a certainement lieu au sein de l'intima et peut être influencée et (ou) obtenue par la médiation des cellules à proximité immédiate de ces lipoprotéines. Les cellules présentes dans ces sites de développement précoce de l'athérome sont en majorité des cellules endothéliales, des monocytes/macrophages et des lymphocytes (Cathcart et coll., 1985). Ces cellules disposent du potentiel pour modifier les LDL en une forme qui est cytotoxique pour les cellules endothéliales. Les LDLox (LDL oxydées) et leurs constituants lipidiques portent atteinte à la production endothéliale de monoxyde d'azote (NO) et provoquent l'expression endothéliale des molécules d'adhésion de leucocyte et des facteurs de croissance des cellules musculaires lisses, qui pourraient donc provoquer l'athérogenèse. Récemment, un récepteur endothélial des LDLox différent du récepteur « éboueur » a été caractérisé et cloné (Sawamura et coll., 1997). La modification des LDL peut être bloquée in vitro par des lipides antioxydants solubles tels que le probucol et la vitamine E. Le degré d'athérosclérose, induit par des régimes riches en graisses, peut également être réduit par une thérapie antioxydante. Le vin rouge contient plusieurs composés phénoliques. Les propriétés antioxydantes de ces composés non-alcooliques peuvent réduire l'apparition d'athérogenèse en réduisant les réactions peroxydatives obtenues par médiation chimique et enzymatique, et en régulant à la baisse

les tendances thrombotiques. Troup et coll. (1994) ont montré, en utilisant la spectroscopie à résonance électronique (EPR), qu'il existe des radicaux libres dans le vin rouge qui sont peut-être associés avec les polyphénols, dont ils supposent qu'ils pourraient inhiber l'oxydation des lipides in vitro. Frankel et coll. (1992) en ont recherché les effets des composés phénoliques dérivés du vin sur la sensibilité des LDL à l'oxydation en mesurant l'hexanal, le malondialdéhyde (MDA) et les diènes conjugués formés à la suite d'une oxydation de LDL humaines catalysée par les ions  $\text{Cu}^{2+}$ . La peroxydation des LDL mesurée par la formation de MDA est inhibée à 60 p. 100 et 98 p. 100 respectivement en présence de 3,8 et 10  $\mu\text{mol/L}$  de polyphénols de vin rouge.

### Athérogenèse

Plusieurs chercheurs ont décrit les stries graisseuses reconnaissables histologiquement comme étant les manifestations les plus précoces de l'athérosclérose (Ross, 1986). Ces stries graisseuses se forment au sein de l'intima par le regroupement de cellules spumeuses qui sont des monocytes portés par le sang lesquels sont entrés dans l'intima par adhésion à l'endothélium. Une fois à l'intérieur de la paroi artérielle, les monocytes/macrophages sont convertis en cellules spumeuses. Ce processus repose sur la consommation de LDL modifiées par la voie du récepteur « éboueur » (Steinberg et coll., 1989). Parmi les événements ultérieurs, on trouve l'accumulation de lipides extracellulaires, l'entrée de cellules musculaires lisses et la production de matrices de tissu conjonctif, incluant de fortes quantités de collagène culminant dans la plaque fibrolipidique.

### Cellules endothéliales

Les molécules d'adhésion endothéliale s'expriment au sein de différentes maladies inflammatoires. Sur le modèle de lésions athéroscléreuses provoquées par le cholestérol chez le lapin, la molécule d'adhésion cellulaire VCAM-1 a été trouvée sur l'endothélium au-dessus de la lésion athéroscléreuse. Chez l'homme, les molécules d'adhésion qui peuvent s'exprimer comprennent la sélectine E, la sélectine P, la molécule

d'adhésion intracellulaire ICAM-1 et VCAM-1. Le stress oxydatif peut également provoquer l'expression de VCAM-1 et ICAM-1. Il a été montré que l'élaboration de certaines de ces molécules d'adhésion est retardée sur la surface cellulaire en la présence de certains antioxydants (Marui et coll., 1993).

### Monocyte/Macrophage

Les monocytes dérivés de macrophages sont omniprésents dans la lésion athéroscléreuse humaine et sont présents à chaque étape de l'athérosclérose expérimentale (Jonasson et coll., 1986 ; Ross et coll., 1990). Ces cellules spumeuses dérivées de macrophages sont une source riche en facteurs de croissance incluant le PDGF (platelet derived growth factor), les espèces liées à l'oxygène et l'interleukine-1 (IL-1), (Ross et coll., 1990, Ylä-Herttualla et coll., 1991). Ces facteurs peuvent attirer d'autres cellules dans l'intima et peuvent causer la prolifération cellulaire au sein du néo-intima, conduisant ainsi à la progression de la lésion.

### Cellules musculaires lisses

La prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire est un aspect important de l'athérosclérose. L'hyperplasie des cellules musculaires lisses, ainsi que la production de MEC (matrice extracellulaire), contribue à la taille de la lésion athéroscléreuse dans l'athérosclérose iatrogène, comme c'est le cas après une angioplastie à ballonnet, de même que dans des athéroscléroses spontanées. L'interaction de divers facteurs de croissance avec leurs récepteurs de cellules musculaires lisses spécifiques provoque une succession complexe de réactions biochimiques impliquant la protéine kinase C, la phosphorylation de tyrosine liée au récepteur au sein de la tyrosine kinase qui culmine lors de l'activation de protéine liant l'ADN, aboutissant éventuellement à la division cellulaire. Plusieurs antioxydants, parmi lesquels la vitamine E et le probucol, ont fait l'objet d'une démonstration quant à leur influence ou leur effet inhibiteur sur la prolifération de cellules lisses de la paroi vasculaire in vitro et in vivo (Schneider et al., 1993, Konneh et al., 1995).

## Vin et Santé

Le programme « Vin et Santé » a été initié en 1993 et réunit plusieurs institutions de recherches en France engagées dans l'étude des mécanismes qui sont à la base du « French Paradox ». Voici quelques-unes des stratégies et les résultats émanant de ce programme.

### Université Louis Pasteur - Strasbourg

A Strasbourg, on a procédé à la caractérisation des effets vaso-relaxants des composés polyphénoliques du vin rouge (CPVR), de la catéchine et du leucocyanidol sur des segments aortiques de rats et leurs mécanismes sous-jacents. Au sein des segments aortiques de rats avec un endothélium fonctionnel, pré-contracté par addition de noradrénaline dans un bain physiologique, l'addition de composés phénoliques du vin rouge et de leucocyanidol, mais pas de catéchine, a conduit à la relaxation totale de ces vaisseaux. L'implication de l'endothélium et du NO endothélial a été recherchée par l'utilisation de l'inhibiteur de NO synthase L-nitro-arginine-méthylester (L-NAME). Le L-NAME a fait cesser la relaxation dépendante de l'endothélium produite par les composés phénoliques et le leucocyanidol. La détection directe du NO dans les tissus vasculaires a été pratiquée par résonance paramagnétique à électrons (EPR). En utilisant l'EPR et un « spin trap », il a été démontré que les CPVR et le leucocyanidol ont multiplié environ par 2 le niveau de NO dans l'aorte du rat (Andriambeloson et al., 1997). Ces résultats prouvent, jusqu'à un certain point, que les composés polyphénoliques dérivés du vin peuvent causer la relaxation des vaisseaux sanguins par interaction sur les cellules endothéliales pour libérer le médiateur vaso-relaxant NO, protégeant ainsi contre le développement des maladies coronariennes, dont les signes les plus précoces sont la diminution de la production et la libération de NO.

### Institut des Vaisseaux et du Sang - Paris

A Paris, des expériences ont été conçues pour étudier l'effet des extraits phénoliques du vin sur l'activité des cellules du système vasculaire. Les

cellules musculaires lisses de la paroi artérielle jouent un rôle essentiel dans la réponse de la paroi artérielle à une lésion, tel que les processus conduisant au développement et à la progression de lésions athéroscléreuses et la resténose consécutive à une angioplastie. Ces processus sont caractérisés par une accumulation spectaculaire de cellules musculaires lisses dans l'intima de la paroi artérielle. A l'IVS, nous utilisons un extrait brut de vin rouge pour déterminer si la prolifération des cellules musculaires lisses, stimulées par un mitogène, peut être inhibée en présence de ces composés. Les données préliminaires montrent que la prolifération des cellules musculaires lisses, mesurée en tant que fonction de la consommation de  $^3\text{[H]}$  thymidine *in vitro*, peut être inhibée selon la dose par les CPVR. Ces composés n'ont pas eu d'effet sur la viabilité des cellules musculaires lisses pour la concentration qui a provoqué l'inhibition. De plus, nous avons observé que ces composés peuvent altérer la mobilité des cellules musculaires lisses. Si on provoque la migration des cellules musculaires lisses vers un gradient chimiotactique fabriqué avec du sérum fœtal de veau, les cellules pré-incubées dans des CPVR, à des doses différentes et pendant des durées différentes, ont fait preuve d'une réaction migratoire inférieure aux cellules témoins non traitées.

L'amorce de la formation d'une lésion athéroscléreuse implique l'altération de l'intégrité fonctionnelle de l'endothélium conduisant à l'augmentation de l'adhérence des lymphocytes. Des facteurs que l'on trouve communément dans les lésions athérogènes inflammatoires, tels que la cytokine, le TNF $\alpha$  et l'IL-1, peuvent provoquer la synthèse cellulaire d'espèces réactives de l'oxygène et l'expression de molécules d'adhésion vasculaire (VCAM-1), E-sélectine et de molécules d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1). L'expression de ces molécules sur les EC vasculaires sert d'intermédiaire dans la liaison avec les leucocytes, les neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes T. On ne sait pas clairement comment ces cellules sont recrutées et retenues dans la paroi artérielle, mais des données émanant de différents auteurs semblent indiquer que les molécules d'adhésion cellulaire jouent un rôle-clé dans le développement de l'athérosclérose et s'expriment dans l'athérosclérose humaine. Nous avons essayé de déterminer si les CPVR pouvaient moduler l'attachement de monocytes isolés chez des personnes volontaires et au niveau des cellules endothéliales en culture, préalablement traitées avec soit des lipopolysaccharides (LPS) soit de la cytokine TNF- $\alpha$  en présence ou en l'absence de CPVR. Au cours de ces expérimentations, nous avons observé une inhibition, en fonction de la

dose, du nombre de monocytes s'attachant à la surface de l'endothélium, lorsqu'elles ont été préalablement traitées avec des CPVR.

INSERM CFJ 93-10, Hôpital du Bocage, Dijon

Les études pratiquées à Dijon montrent que les LDL oxydées sont capables de modifier non seulement, à long terme, la morphologie du système vasculaire mais également, à court terme, la relaxation des artères dépendantes de l'endothélium. De récents travaux effectués dans ce laboratoire ont montré que certains oxydes de cholestérol (7-ketocholestérol, 7 $\beta$ -hydroxy-cholestérol et 7 $\alpha$ -hydroxycholestérol) et non les lysophosphatidyl cholines, les lipoperoxides ou le cholestérol lui-même sont responsables de la faculté pour les LDLox d'inhiber la relaxation de l'endothélium. De plus, il a été montré que ces dérivés exercent leur effet inhibiteur spécifiquement sur l'endothélium et diminuent la protection du principe facteur relaxant, NO. Étant donné que ces composés sont présents dans certaines denrées alimentaires (produits cholestérol oxydés), dans les LDL oxydées du plasma et les lésions athéroscléreuses, ils pourraient augmenter l'incidence des changements vasculaires et favoriser le vasospasme dans les premières étapes qui conduisent aux maladies athéroscléreuses.

Les études conduites dans le cadre du projet « Vin et Santé » ont consisté en l'étude des effets d'extraits polyphénoliques de vin sur l'oxydabilité des LDL humaines, particulièrement sur la génération d'oxydes dérivés du cholestérol et, de manière secondaire, sur la capacité pour ces molécules de LDL modifiées d'agir sur la relaxation dépendante de l'endothélium des segments aortiques isolés d'aortes de lapins.

En comparant les effets des extraits et ceux des substances antioxydantes telles que la vitamine E et C qui sont les principaux antioxydants solubles du plasma, les résultats obtenus montrent que les extraits polyphénoliques inhibent de façon significative la formation d'oxydes de cholestérol. La faculté des extraits polyphénoliques de réduire l'apparition d'oxydes dérivés du cholestérol, tend à être plus forte que celles des vitamines E ou C. De plus, on a observé que l'effet préventif exercé par des extraits polyphénoliques sur l'inhibition de la relaxation dépendante de l'endothélium induite par les LDL oxydées est plus fortement marquée que celle d'autres antioxydants étudiés.

INSERM 326, Toulouse

Parmi les paramètres utilisés comme facteurs de risque biologique pour les maladies vasculaires, la détermination des lipoprotéines du plasma est pratiquement devenue indispensable. Parmi les différentes sous-fractions de lipoprotéines, les lipoprotéines à haute densité (HDL) semblent agir en tant que facteur protecteur contre l'athérogenèse. Elles transportent le cholestérol des tissus vers le foie, c'est-à-dire le transport de cholestérol inversé. Des niveaux élevés de cholestérol-HDL sont souvent associés à la consommation d'alcool et plusieurs rapports ont montré qu'une consommation modérée d'alcool peut exercer un rôle protecteur à l'égard du développement ou de la régression de l'athérosclérose. En fait, les études angiographiques ont confirmé cette relation.

Le métabolisme des lipoprotéines du plasma est déterminé par les interactions entre (a) les apo-protéines et récepteurs spécifiques et (b) les lipoprotéines, les enzymes de cholestérol, les protéines de transferts de plasma. Il apparaît, de plus en plus, que la composition du contenu lipidique des lipoprotéines et la nature de sa composition moléculaire jouent un rôle modulateur important dans les interactions apo-protéine-récepteur. Plusieurs articles ont été publiés montrant que certains acides gras agissent sur la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines. Il a été clairement montré, dans des études cliniques et physiologiques, qu'un régime riche en acides gras saturés conduit à l'hypercholestérolémie, probablement par la diminution de l'expression des récepteurs LDL. D'un autre côté, les acides gras  $\omega$ -3 non saturés semblent exercer un effet favorable sur le profil lipoprotéinique et les médiateurs hémostatiques. De manière générale, la variation en acides gras peut être mesurée par l'effet produit sur la fluidité des membranes erythrocytaires. On a procédé à l'évaluation de l'impact des modifications nutritionnelles (alcool/vin) sur les espèces de lipides associés aux protéines plasmatiques. Les résultats, dans leurs grandes lignes, figurent dans les tableaux ci-dessous. Le tableau I montre les caractéristiques cliniques et biologiques des sujets étudiés. Ces sujets sont regroupés selon leur consommation d'alcool. Les différences sont établies par comparaison avec A0 (non-buveurs), avec des différences statistiques admises de \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

Groupes	A0	A1 ( $< 35$ g/jour)	A2 ( $35-60$ g/jour)
n	18	15	13
Âge	$39.5 \pm 1.9$	$45.7 \pm 1.1$	$47.1 \pm 1.9^*$
Alcool Cons. (g/jour)	$0.13 \pm 0.13$	$24.5 \pm 0.9^{***}$	$47.7 \pm 2.2^{***}$
Pression systolique (mmHg)	$132.4 \pm 2.6$	$125.7 \pm 3.2$	$133.6 \pm 3.4$
Pression diastolique (mmHg)	$76.9 \pm 2.4$	$74.3 \pm 2.1$	$81.2 \pm 2.5^*$
$\gamma$ GT (U/l)	$29.9 \pm 4.2$	$31.7 \pm 4.2$	$60.9 \pm 17.1^*$
MGV (mm3)	$87.0 \pm 0.12$	$89.7 \pm 0.9$	$93.9 \pm 1.7$

Groupes	A0	A1 ( $< 35$ g/jour)	A2 ( $35-60$ g/jour)
Triglycérides (g/l)	$1.05 \pm 0.12$	$0.89 \pm 0.08$	$1.01 \pm 0.09$
Cholestérol Total(g/l)	$2.31 \pm 0.11$	$2.20 \pm 0.09$	$2.38 \pm 0.07$
LDL-Chol (g/l)	$1.64 \pm 0.11$	$1.43 \pm 0.11$	$1.71 \pm 0.08$
HDL-Chol (g/l)	$0.51 \pm 0.03$	$0.59 \pm 0.04$	$0.56 \pm 0.03$
apo A-1 (g/l)	$1.48 \pm 0.04$	$1.58 \pm 0.05$	$1.61 \pm 0.05^*$
apo B (g/l)	$1.19 \pm 0.08$	$1.11 \pm 0.07$	$1.27 \pm 0.06$
Lp al (g/l)	$0.41 \pm 0.02$	$0.42 \pm 0.03$	$0.47 \pm 0.03^*$
LP al/a2 (g/l)	$1.06 \pm 0.03$	$1.19 \pm 0.04^{**}$	$1.14 \pm 0.05$

Le tableau II ci-dessus montre les profils lipidiques, les apo-protéines et les particules de lipoprotéines plasmatiques en fonction de la consommation de vin. Les différences sont établies par comparaison avec A0 (non-buveurs), avec des différences statistiques admises de \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

Dans les tableaux ci-dessus, on peut voir que les paramètres mesurés que

L'on sait être annonceurs de maladies coronariennes tendent à se modifier en réponse à l'absorption de vin, avec une tendance à développer des effets bénéfiques dans le cadre d'une consommation modérée (A1) ; cet effet s'est perdu lorsque la consommation a augmenté (A2). Ce type de changement des facteurs de risque en fonction de la consommation d'alcool a été remarquée ailleurs et est communément connue sous le nom de courbe en « J ».

### Fibrinogène et Facteur VIIa

Au sein de l'étude de population MONICA-OMS, le facteur de risque hémostatique pour les maladies coronariennes, le Fibrinogène et le Facteur VIIa ont fait l'objet de recherches. Les variations de ces facteurs avec celle de la consommation d'alcool ont été évaluées en tenant compte de l'âge, des habitudes tabagiques et du milieu socio-économique.

Le fibrinogène et le facteur VIIa ont été mesurés par des temps de coagulation.

Les niveaux de fibrinogène étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes et augmentaient avec l'âge. Le tabagisme augmentait les niveaux de fibrinogène chez les hommes et les femmes et l'activité physique réduisait ces niveaux. L'effet de la consommation de vin en tenant compte de l'âge, du tabagisme, de l'activité physique, du type de travail et du niveau d'éducation a influencé le niveau de fibrinogène chez les hommes et les femmes. Il y avait une tendance pour les consommateurs de vin à une réduction à la fois des niveaux de fibrinogène et du facteur VIIa du plasma de ces individus, avec, pour les femmes, un plus grand changement des niveaux de fibrinogène suivant la consommation de vin. Une nouvelle fois ce changement suivait une courbe en « J » avec des effets bénéfiques observés lors de consommations modérées. Les niveaux de facteur VIIa tendent également à diminuer avec la consommation d'alcool chez les hommes et les femmes, avec un plus grand changement observé chez les hommes en fonction de l'alcool ; cet effet bénéfique n'a pas été observé dans le groupe des plus importants consommateurs de vin, corrélant ainsi également le phénomène de courbe en « J » pour les facteurs de risques de maladies coronariennes observés avec la consommation d'alcool.

corrélant ainsi également le phénomène de courbe en « J » pour les facteurs de risques de maladies coronariennes observés avec la consommation d'alcool.

### Conclusion

Il apparaît que les données épidémiologiques qui ont établi une moindre incidence des maladies coronariennes dans les régions dans lesquelles la consommation de vin rouge est une composante normale et régulière du régime alimentaire, peuvent désormais être liées aux données biologiques qui font leur apparition concernant le rôle protecteur de certains composants du vin rouge. Ce sont des composants du vin rouge actifs biologiquement ou des métabolites du vin rouge qui servent d'intermédiaire dans un ensemble d'effets y compris la protection des dommages oxydatifs et du développement de dysfonctionnements endothéliaux qui conduisent à l'athérogenèse. Nous sommes arrivés au point où l'on doit faire des recherches de base plus poussées sur les composés définis du vin rouge qui sont les médiateurs de ces activités biologiques, ainsi qu'établir l'étendue et le domaine d'autres effets in vivo non encore identifiés.

### Références

Andriambelason E., Kleschyov A., Muller B., Beretz A., Stoclet J.C., Andriantsitohaina R. Nitric oxide production and endothelium dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br. J. Pharmacol.* 1997, 120: 1053-1058

Catchart M.K., Morel D.W., Chisolm G.M. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic. *J. Leukocyte Biol.* 1985, 38: 1341-1350

Frankel E.N., Kanner J., German J.B., Parks E., Kinsella J.E. Inhibition of oxidation of human low density lipoproteins by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 1993, 341: 454-456

Jonasson L., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.K. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 1986, 6: 131-138

Konneh M.K., Rutherford C., Li S.R., Anggard E.E., Ferns G.A. Vitamin E inhibits the intimal response to balloon catheter injury in the carotid artery of the cholesterol fed rat. *Atherosclerosis*, 1995; 113: 29-39

Marui N., Offerman M.K., Swerlick R., Kunsch C., Rosen A., Ahmad M., Alexander R.W., Medford R.M. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1993, 92: 1866-1874

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 488-500

Ross R., Masuda J., Raines E.W., Gown A.M., Katuda S., Sasahara M., Malden L.T., Masuko H., Sato H. Localization of PDGF-B protein in macrophages in all phases of atherogenesis. *Science*, 1990; 248: 1009-1012

Sawamura T., Kume N., Aoyama T., Moriwaki H., Hoshikawa H., Aiba Y., Tanaka T., Miwa S., Katsura Y., Kita T., Masaki T. An endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein. *Nature* 1997; 386: 73-77

Schneider J., Berk B.C., Gravanis M.B., Santoian E.C., Cipalla G.D., Tarazona N., Lassague B., Kim B.S. Probucol decrease neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury: a possible role for antioxidant in restenosis. *Circulation* 1993; 88: 628-637

Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L. Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increase atherogenicity *N. Engl. J. Med.* 1989, 915: 924

Troup G., Hutton D.R., Hewitt D.G., Hunter C.R. Free radicals in red wine but not in white wine. *Free Radic. Res.* 1994; 20: 63-68

Yla-Herttuala S., Rosenfeld M.E., Parthasarathy S., Sigal E., Sarkioja T., Witztum J.L., Steinberg D. Gene expression in macrophage rich human atherosclerotic lesions. 15-lipoxygenase and acetyl low density lipoprotein receptor messenger RNA co-localise with oxidation specific lipid protein adducts. *J. Clin. Invest.* 1991, 87, 1146-1152



**LE PARADOXE FRANÇAIS OU LE VIN AU SECOURS DU CORONARIEN**

Rapport présenté à l'O.I.V. par le professeur S. Renaud  
(France)

Bordeaux, Juin 1995

## LE PARADOXE FRANCAIS OU LE VIN AU SECOURS DU CORONARIEN

S. RENAUD

INSERM, Unité 330 - Université Bordeaux II  
BORDEAUX (France)

Au cours de l'étude prospective parisienne sur plus de 7000 hommes suivis pendant plus de 6 ans, on a découvert que l'incidence de crises cardiaques était bien inférieure (de 36 à 56% selon l'étude) à celle d'études américaines comparables (Ducimetière et coll, 1980), pour un même niveau de facteurs de risques. Ces facteurs sont l'âge, le cholestérol sanguin, la pression artérielle, le tabagisme et la consommation de graisses saturées.

C'était la première observation du paradoxe français qui a été confirmée par la suite à partir de données de différentes sources. Par exemple, en prenant pour base les statistiques de mortalité de l'Office Mondial de la Santé (O.M.S.) et de résultats de différentes études pour la valeur des facteurs de risque de chacun des pays considérés, on obtient les résultats montrés dans la figure 1.

Figure 1. Taux de mortalité corrigé pour l'âge par 100.000 hommes (1991) et facteurs de risque.

	Mortalité coronarienne	Lipides alimentaires (% calories)	Cholestérol (mg/dl)	Pourcentage de fumeurs
Japon	49	28	-	70
France	91	45	233	37
Espagne	106	42	219	47
Italie	135	42	224	47
Suisse	161	46	248	32
Belgique	133	46	238	47
U.S.A.	240	46	209	40
Ecosse	356	44	244	52

Les chiffres de la mortalité coronarienne proviennent des statistiques de l'O.M.S. pour 1990-91. Les lipides alimentaires, celles données par l'«organisation de Coopération et de Développement Economiques» (OCDE) 1979-88. Les valeurs du cholestérol et le pourcentage de fumeurs sont les résultats des Centres MONICA, O.M.S., 1989.

Cette figure nous permet de constater que parmi les 23 pays les plus industrialisés du monde, la France présente la plus basse mortalité coronarienne après le Japon mais avant des pays méditerranéens comme l'Espagne et l'Italie. Cette mortalité faible est observée année après année dans les statistiques de l'O.M.S., en dépit du fait que :

1. notre consommation de graisses (lipides alimentaires) est semblable à celle de pays à haute mortalité coronarienne comme l'Ecosse
2. notre cholestérol moyen est comparable à celui de bien d'autres pays
3. le pourcentage de fumeurs est proche de celui des USA
4. le nombre de diabétiques et d'hypertendus est au moins aussi élevé qu'ailleurs.

Pour l'hypertension, Lille et Strasbourg ont les chiffres parmi les plus élevés des 20 pays participant au projet MONICA de l'O.M.S.

Ces statistiques nous permettent de formuler le paradoxe français d'une autre façon : *en dépit d'un niveau de facteurs de risques semblable à celui de la plupart des pays industrialisés, la mortalité coronarienne est la plus basse des pays du monde de l'Ouest, incluant la Grèce (mais excluant la Crète).*

En ce qui concernent la santé, l'important est d'avoir non seulement une mortalité et une morbidité basse d'une cause importante comme les maladies cardio-vasculaires mais également concernant la mortalité des autres causes.

Figure 2. Taux de mortalité corrigé pour l'âge par 100.000 hommes pour 1990-91.

	Cardio-vasculaire	Cancer	Cirrhose	Morts violentes	Toutes causes
France	265	297	25	151	930
Japon	268	228	19	98	801
Espagne	337	253	30	114	962
Italie	374	285	33	96	967
Grèce	409	219	12	98	883
U.S.A.	422	253	16	134	1030
Allemagne	500	272	32	113	1100
Ecosse	545	299	11	91	1179

Chiffres donnés par l'O.M.S. dans son Annuaire de Statistiques Sanitaires Mondiales de 1993.

Dans la figure 2, c'est ce que nous avons examiné à partir des statistiques de l'O.M.S., les plus récentes. On peut constater que pour l'ensemble des problèmes cardio-vasculaires, la France offre le chiffre le plus bas, incluant même le Japon. Malheureusement, la France ne présente pas la plus basse mortalité de toutes causes : c'est le Japon, suivi par la Grèce. En France néanmoins, pour les hommes, la mortalité toutes causes est de 10% inférieure à celle des USA, de 15% inférieure à celle d'Allemagne et de 21% inférieure à celle de l'Ecosse. Pour les femmes par contre, la mortalité de toutes causes (484) est très proche de celle du Japon (457) et substantiellement inférieure à tout autre pays de l'Ouest, incluant le Grèce (589), l'Italie (564) et l'Espagne (567).

Le paradoxe français dans sa totalité se formule donc de la façon suivante : une mortalité cardio-vasculaire la plus basse du monde industrialisé associée à un niveau de cancers et de morts violentes parmi les plus élevés.

## LE PARADOXE FRANÇAIS CONFIRMÉ PAR LE PROJET MONICA.

Le projet MONICA est un programme de l'O.M.S. (MONItoring CARDiovascular diseases) impliquant approximativement 40 Centres dans 20 pays différents. Ce projet implique le suivi de plusieurs milliers de sujets dans chacun des Centres. Trois Centres Français participent à ce projet MONICA : Toulouse, Strasbourg et Lille.

Figure 3. Taux de mortalité prématurée corrigé pour l'âge (par 100.000) dans certains centres MONICA.

	Coronarienne		Cardiovasculaire		Totale	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Pekin	49	27	191	170	471	371
Japon	33	9	144	63	512	246
Toulouse	78	11	140	39	575	255
Strasbourg	102	21	216	64	887	318
Lille	105	20	224	72	1041	411
Stanford	182	48	266	93	708	371
Belfast	348	88	445	152	933	463
Glasgow	380	132	501	225	1179	681

Résultats publiés par l'O.M.S. dans l'Annuaire des Statistiques Sanitaires Mondiales de 1989.

Dans la figure 3, on peut voir que ces 3 Centres ont une mortalité coronarienne plus élevée que celle du Japon, mais beaucoup plus basse que des Centres comme Stanford (USA), Belfast (Irlande du Nord) ou Glasgow (Ecosse), spécialement pour les femmes. Pour l'ensemble des problèmes cardio-vasculaires, Toulouse présente la plus basse mortalité.

A quoi attribuer la protection exceptionnelle des habitants de Toulouse ? La figure 4 montre leurs habitudes alimentaires.

Figure 4. Habitudes alimentaires évaluées dans les 3 Centres MONICA français.

		STRASBOURG	TOULOUSE	LILLE
REGIME (g/jour)	Pain	164	225	152
	Légumes	217	306	212
	Fruits	149	238	160
	Beurre	22	13	20
	Fromage	34	51	42
	Graisses végétales	16	20	15
	Vin	286	383	267

Adapté de Jost et coll, 1990

Les habitants de Toulouse, à comparer aux deux Centres français, consomment davantage de pain, de légumes, de fruits, de fromage et de graisse végétale, moins de beurre et **davantage de vin**. En d'autres termes, les habitudes alimentaires à Toulouse sont semblables à celles d'un régime de type méditerranéen. La seule différence est, qu'au lieu de quantités d'huile d'olive, ils utilisent d'autres huiles et surtout du gras d'oie et de canard dont la composition est plus proche de celle de l'huile d'olive que de celle du beurre. Le vin a-t-il un rôle dans la protection cardio-vasculaire ?

#### ALCOOL ET VIN

On savait bien que la plupart des médicaments prescrits par Hippocrate contenaient du vin. Plus près de nous, Heberden (1786), le découvreur de l'angine de poitrine, recommandait vin ou liqueurs pour son traitement. Au cours de ce siècle, un cardiologue américain célèbre, Paul D. White (le cardiologue d'Eisenhower), dans son livre

sur les maladies cardiaques (1951), mentionnait que le médicament le plus efficace pour le traitement de l'angine de poitrine était l'alcool, après les nitrites.

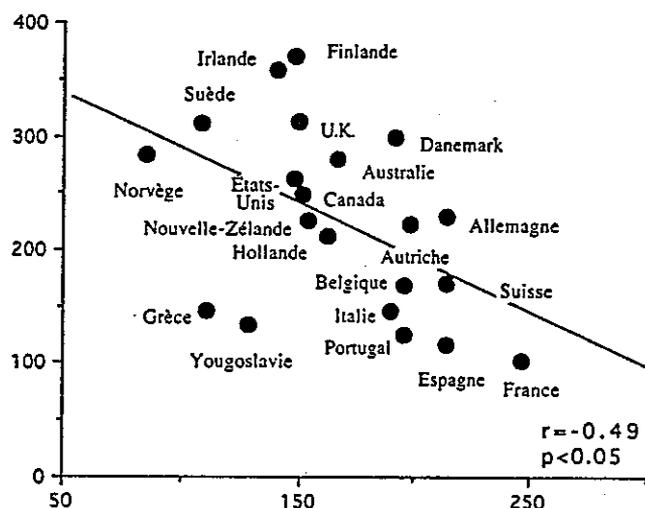


Figure 5. Relation entre mortalité coronarienne (O.M.S., 1989) et consommation d'alcool.

On confirme ces résultats en reliant les statistiques de l'O.M.S. de 1989 pour la mortalité coronarienne et la consommation d'alcool pour la même année telle qu'indiqué dans le World Drink Trends (1992). Comme l'avait déjà rapporté St-Léger et collaborateurs en 1979, pour les 21 pays les plus industrialisés du monde, on observe que plus on boit d'alcool dans ces pays, moins on a d'accident coronarien. Néanmoins, la relation n'est pas très significative du point de vue statistique (Figure 5).

Si on essaie de relier la même mortalité coronarienne que celle de la Figure 5, cette fois à la consommation de vin (Figure 6), la relation est beaucoup plus significative et convaincante. D'après ce calcul statistique, la consommation de vin expliquerait 76% de la mortalité coronarienne dans l'ensemble de ces pays industrialisés. On peut noter que la relation n'est plus exprimée par une ligne droite mais une courbe exponentielle. Si on enlève la France du calcul, on

obtient la même relation significative. En d'autres termes, cette relation spectaculaire s'applique à l'ensemble des pays industrialisés.

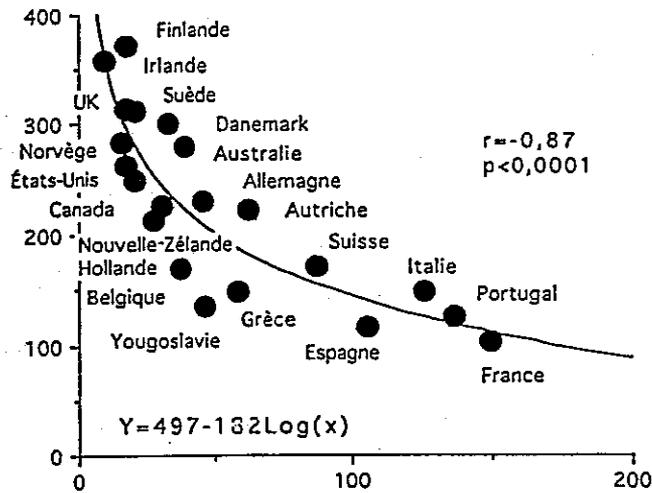


Figure 6. Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de vin dans les 21 pays industrialisés du monde qui consomment du vin (plus de 10 calories/jour).

La relation exponentielle suggère qu'il suffit d'une petite quantité de vin pour obtenir déjà une protection efficace. Par contre, lorsque la consommation arrive à un niveau de 100 calories/jour, soit environ 14 g d'alcool (un peu plus d'un verre de vin), l'augmentation de la consommation de vin n'est accompagnée que d'une diminution faible de la mortalité coronarienne.

La question est de savoir si la consommation de vin peut expliquer le paradoxe français? En effet, d'après la relation de la Figure 6, il est normal de penser que la France, le pays le plus grand consommateur de vin au monde, ait également la plus basse mortalité coronarienne.

Parmi les aliments, la consommation de produits laitiers (à l'exception du fromage) est toujours la plus intimement liée à l'accident coronarien tel qu'illustré dans la figure 7. Cette relation positive (plus on consomme de produits laitiers, plus on a de risques

d'avoir un accident coronarien) est très significative mais n'explique que 42% de la mortalité coronarienne.

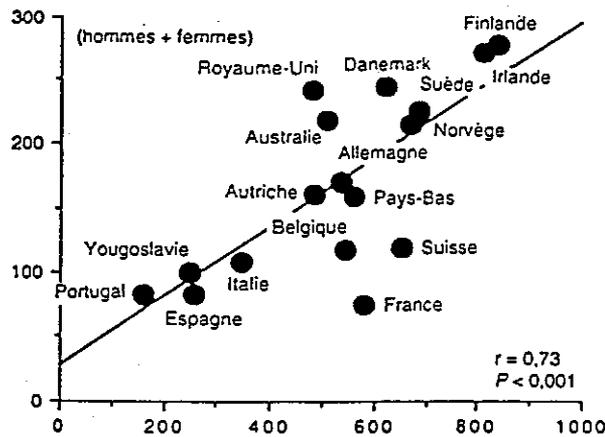


Figure 7. Relation entre mortalité coronarienne et la consommation de produits laitiers (Prod. lait.).

Si dans le calcul on essaie d'introduire d'autres facteurs alimentaires tels la consommation de légumes, fruits, etc... et de vin, seul le vin modifie d'une façon significative la relation tel que montré dans la Figure 8. La relation devient alors extrêmement significative, la consommation de produits laitiers et de vin expliquant alors 77% de la mortalité coronarienne dans l'ensemble de ces pays. On peut noter que maintenant la plupart des pays sont situés très près de la ligne de régression. Spécialement la France (et la Suisse également) qui dans la Figure 7 se trouvait éloignée de la ligne;

Dans la Figure 8, en considérant le vin en plus des produits laitiers, la France (et la Suisse) n'a plus de situation paradoxale à comparer aux autres pays. Cette constatation suggère donc que le paradoxe français est essentiellement dû à la consommation de vin comme nous l'avons souligné dans l'article du Lancet (1992) (Renaud, de Lorgeril).

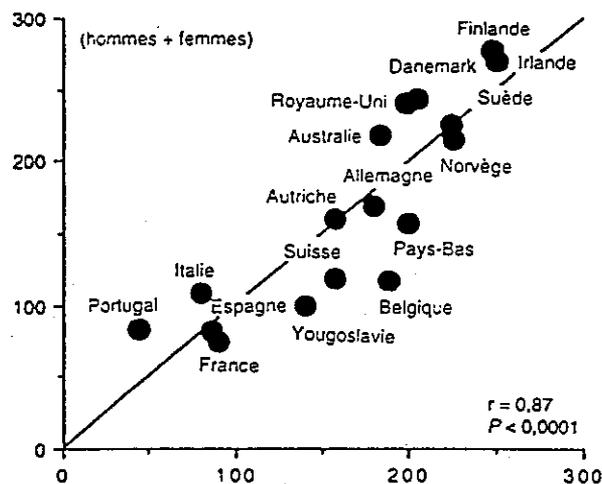


Figure 8. Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de produits laitiers et de vin.

### ALCOOL, VIN ET SANTÉ

Au cours des derniers 6 ou 7 ans, de nombreuses études épidémiologiques prospectives avec un suivi de 2 à 22 ans ont été publiées sur près d'un million de sujets. Ces études ont été faites dans de nombreux pays : U.S.A., Grande-Bretagne, Japon, Finlande, Italie, etc. En fait, aucun autre aliment ou médicament a été étudié d'une façon aussi exhaustive, avec des résultats aussi concordants, pour l'ensemble des études.

Tel que résumé récemment (Renaud et collaborateurs, 1993), à l'exception d'une étude en Finlande, l'ensemble des autres études montrent que pour une consommation modérée d'alcool (de l'ordre de 1 à 4 verres de vin par jour) on observe, selon les études, une diminution de 15 à 60% de la mortalité coronarienne à comparer aux non buveurs. Pour certaines études, au-delà de cette dose, il y a une diminution de la protection coronarienne.

La seule étude qui ait montré une augmentation du risque coronarien, quelle que soit la dose, est l'étude finlandaise de Suhonen (1987). Il faut noter que 60% des sujets consommaient uniquement de l'alcool fort, qu'ils n'en consommaient que pour s'enivrer et que cette ébriété était suivie, dans les heures où les jours subséquents, d'une mort soudaine.

Plusieurs études ont montré, dont celles de Framingham (Gordon, 1983) et de Harvard (Rimm, 1991) que l'alcool n'était bienfaiteur pour la santé que lorsque consommé régulièrement et modérément.

La consommation de l'alcool, seulement pour l'ébriété, est associée avec une augmentation du risque de crise cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux (Hillbom, 1987).

L'étude qui a battu tous les records de sujets est celle de l'American Cancer Society (Boffetta et Garfinkel, 1990) puisqu'elle a suivi plus de 276.000 sujets pendant près de 12 ans. Les résultats sont brièvement résumés dans la Figure 9 sous forme d'un graphique également consistant avec ceux de l'ensemble des autres études.

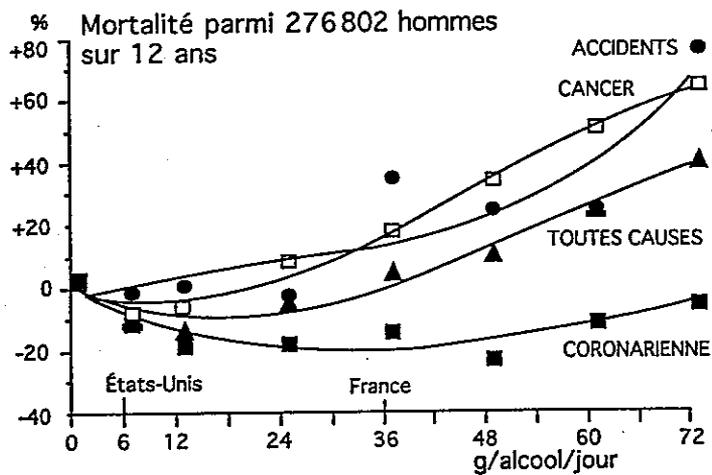


Figure 9: Relation entre consommation d'alcool et mortalité de différentes causes chez 276.000 Américains. Adapté de Boffetta et Garfinkel, 1990.

Toutes les courbes obtenues sont en forme de J, indiquant que l'effet observé (inhibiteur ou favorisant) dépend de la dose. Ainsi la mortalité de crise cardiaque, d'accident, de cancer ou de toutes causes, est plus faible pour une dose très modérée d'alcool (environ 12 g) que pour l'absence totale de boisson alcoolique. *Comme pour les autres études, la protection la plus importante se situe au niveau de l'accident coronarien. Jusqu'à une consommation de 36 g d'alcool par jour, c'est-à-dire la consommation moyenne des Français, la mortalité de toutes causes est inférieure ou égale à celle de ceux qui ne boivent pas d'alcool.*

Comme on pouvait s'y attendre, au-delà de cette dose, le risque d'accidents et de cancers augmente considérablement, de 40 à 60% pour des doses journalières de 70 g et plus (une bouteille de vin et davantage). Par conséquent, à comparer aux USA dont la consommation moyenne d'alcool est de 7 g, les Français, d'après le graphique de la Figure 9, devraient présenter approximativement 20% de plus d'accidentés, 20% de plus de cancers mais 10% de moins de crises cardiaques et une mortalité de toutes causes sensiblement semblable.

L'observation montre que les Français présentent bien 20% de plus de cancers et de morts violentes que les Américains mais que la mortalité de toutes causes est 10% inférieure à celle des Américains, spécialement parce que la mortalité coronarienne est de 60% plus basse que celle des Américains. Il faut dire que la façon de boire des Américains et les boissons utilisées sont substantiellement différentes de celles des Français. La majorité de la consommation alcoolique des Français se situe au moment des repas, celle des Américains en dehors des repas. Aux USA, la bière représente 57% des boisson alcooliques, les spiritueux 37% et le vin 11%. En France, le vin représente 58% de l'alcool consommé, la bière 23% et les spiritueux 19%. L'effet protecteur sur la maladie des coronaires est d'autant plus important que la boisson alcoolique est consommée régulièrement, à dose modérée, ce qui est le cas pour le vin.

Jusqu'à présent, peu d'études ont séparé l'effet des différentes boissons alcooliques. Néanmoins, les quelques études qui l'ont fait montrent que le vin offre une protection supérieure à celle des autres boissons alcooliques. Par exemple, Klatsky (1992) à Oakland en Californie, sur 128.900 sujets suivis pendant 7 ans, a montré que la

consommation de vin offrait une protection de 30 à 40% supérieure à celle des spiritueux.

*Une étude danoise très récente, de Gronbaek et coll (1995), sur 12.000 sujets, indique même que, parmi toutes les boissons alcooliques, seul le vin à dose modérée est associé à une protection sur la mortalité cardio-vasculaire et celle de toutes causes.*

Ainsi, à la dose de vin consommée en France, c'est surtout une réduction de la mortalité cardio-vasculaire que l'on observe puisqu'elle est encore présente à consommation élevée de vin. Par contre, pour les cancers, un effet protecteur n'est observé que pour des doses modérées (2 à 3 verres/jour). A ce niveau de consommation, surtout si l'on est pas fumeur, il est probable que la consommation de vin au repas n'est accompagnée que D'EFFETS BIENFAITEURS.

Le paradoxe français semble donc être dû largement à la consommation de vin.

## RÉFÉRENCES

- Ducimetière P., Richard L., Cambien F., Rakotovas R. et Claude J.R. Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparisons between Paris Prospective Study, Seven Countries and Pooling Project. *Lancet* 1, 1980, p. 1346-1350.
- Office Mondial de la Santé (O.M.S.). Annuaire de statistiques sanitaires mondiales 1989 et 1993. Genève 1989 et 1994.
- Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE). Statistiques de la Consommation des Denrées Alimentaires 1979-1988. Paris, 1991.
- Jost J.P., Simon C., Nuttens M. et coll. Comparison of dietary patterns between population samples in the three French MONICA nutritional surveys. *Rev. Epidemiol. Santé Publique* 38, 1990, p. 517-523.
- World drink trends. N.T.C. Publications Ltd. Henley-on-Thames, Oxfordshire, U.K., 1992.

- St Léger A.S., Cochrane A.L. et Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* i, 1979, p. 1017-1020.
- Renaud S., Criqui M.H., Farchi G. et Veenstra J. Alcohol drinking and coronary heart disease. Dans «*Health Issues related to Alcohol Consumption*». P.M. Verschuren, Ed. ILSI Press, Washington, D.C., USA, 1993, p. 81-123.
- Renaud S. et de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French Paradox for Coronary Heart Disease. *Lancet* 339, 1992, p. 1523-1526.
- Suhonen O., Aromas A., Reunanen A. et Knekt P. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men. *Acta Med. Scand.* 221, 1987, p. 335-341.
- Gordon T. et Kannel W.B. Drinking habits and cardiovascular disease. The Framingham Study. *Am. Heart J.* 105, 1983, p. 667-673.
- Rimm E.B., Giovannucci E., Willett W.C. et coll. Alcohol and mortality. *Lancet* 338, 1991, p. 1073-1074.
- Hillbom M.E. What supports the role of alcohol as a risk factor for stroke? *Acta Med. Scand.* 717, 1987, suppl, p. 93-106.
- Boffetta P. et Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiol.* 1, 1990, p. 342-348.
- Klatsky A.L., Armstrong M.A. et Friedman G.D. Alcohol and mortality. *Ann. Intern. Med.* 117, 1992, p. 646-654.
- Gronbeack

**LES EFFETS DE LA CONSOMMATION MODEREE D'ALCOOL SUR LE  
METABOLISME DES LIPOPROTEINES ET DE L'HEMOSTASE**

Rapport présenté à l'O.I.V. par le professeur H.F.J. Hendriks  
(Pays-Bas)

Paris, Mars 1996

## INTRODUCTION

Les études épidémiologiques ont montré qu'il existe une relation que l'on peut caractériser par une courbe en forme de « J » entre la prise d'alcool et la mortalité totale. Ceux qui boivent des quantités modérées d'alcool ont un risque de mourir sensiblement inférieur à ceux qui ne boivent pas. Un facteur important de la relation entre une consommation modérée d'alcool et la mortalité est la relation qui existe entre une consommation modérée d'alcool et les conséquences fatales des risques liés aux maladies coronariennes. De fortes preuves d'une telle relation découlent d'études prospectives récentes sur de larges populations (1,2).

Les mécanismes impliqués dans ces effets positifs d'une consommation modérée d'alcool font l'objet de recherches actives. De nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont indiqué qu'une consommation modérée d'alcool augmente la quantité de HDL plasmatique, qui est connu comme facteur associé à la réduction du risque d'athérosclérose et d'infarctus du myocarde. Cette relation peut intervenir par le biais des HDL en stimulant le transport inverse de cholestérol, c'est à dire le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie pour l'excretion (3). Toutefois, les taux de cholestérol HDL ne peuvent expliquer que partiellement les effets bénéfiques de l'alcool. D'autres processus tels que l'hémostase, qui implique à la fois la thrombose (4) et la fibrinolyse (5) peuvent être affecté par une consommation modérée d'alcool.

L'objet de la présente étude était la recherche des effets à court terme d'une consommation modérée d'alcool sur le transport inverse de cholestérol par le biais de l'HDL et la composition des lipoprotéines dans le plasma après le diner. Dans le cadre de cette même étude contrôlée, les paramètres fibrinolytiques furent également étudiés.

## SUJETS ET METHODES

Huit hommes d'une cinquantaine d'années (45-55 ans) ont participé à cette étude. Ils étaient habitués à une consommation modérée d'alcool (1-4 verres/j) et à un mode de vie occidental, incluant les habitudes alimentaires, et n'avaient pas d'antécédents familiaux d'alcoolisme. Leur indice de masse corporelle était normal. Les participants ne prenaient pas de médicaments et ne fumaient pas. Leurs autres caractéristiques, tels que le cholestérol plasmatique, les triglycérides, l'hémoglobine, la gamma-glutamyltransférase et leur pression sanguine se situaient dans les tranches normales. Un consentement en connaissance de cause fut obtenu de la part de chaque sujet et le protocole de recherche fut approuvé par le Comité d'Ethique Médical externe de l'Institut.

Les sujets reçurent un régime standard leur fournissant 107 MJ/j (compositions globales: graisses 34.5%, hydrates de carbone 52.7%, et protéines 12.8% d'énergie totale, et un P/S à 0.46) pendant la période d'étude. Les sujets n'étaient pas autorisés à manger ou boire autre chose que la nourriture et les boissons fournies par l'Institut. Les sujets arrivaient dans la soirée précédente les journées d'expérimentations et restaient jusqu'au lendemain matin de la dernière journée. Les sujets reçurent 4 traitements

différents pour le dîner: une consommation de 400 ml d'eau minérale gazeuse (=témoin) ou 40 g d'alcool sous forme de 1000 ml de bière (pilsner), 400 ml de vin rouge (Languedoc, France) ou 144 ml de spiritueux (Gin hollandais). Deux verres furent servis comme apéritifs une heure avant le dîner et deux autres pendant le repas. Les traitements furent administrés au huit sujets au hasard, selon les carrés latins, et furent équilibrés en raison de l'effet de report. Des prises de sang ont été effectuées une heure avant le dîner et 1, 3, 5, 9 et 13 heures après le dîner.

## RESULTATS SUR LE TRANSPORT INVERSE DU CHOLESTEROL

Le niveau total de triglycérides plasmatique atteint un maximum une heure après le début du dîner, suivi par un déclin régulier au cours des quatre heures suivantes. Les niveaux de triglycérides plasmatiques sont sensiblement plus importants 3 et 5 heures après le repas lorsque de l'alcool est consommé à la place de l'eau.

L'estérification du cholestérol plasmatique, le transfert de masse d'esters de cholestérol et de masse de triglycérides a été mesuré seulement chez les consommateurs d'eau minérale et de vin et seulement 3 heures après le début du dîner. L'estérification du cholestérol a tendance à être plus élevée, mais cette tendance n'est pas significative. Le transfert de masse nette d'esters de cholestérol provenant des HDL vers l'ensemble des lipoprotéines contenant l'apo B a montré une grande variation d'un individu à l'autre mais a augmenté chez tous les sujets après la consommation de vin. (Diagramme 1). Les triglycérides se transfèrent des lipoprotéines contenant de l'apo B vers les HDL ont été augmentés chez tous les individus sauf un. Ces changements suggèrent que le transport inverse de cholestérol est stimulé par une consommation modérée d'alcool.

### Résultats de la fibrinolyse

La consommation de boisson alcoolique au cours du dîner a conduit à une forte augmentation de l'activité PAI, qui est à son maximum 5 heures après le dîner ( $p < 0.001$ ) et retourne pratiquement à la normale 9 heures après le dîner au cours duquel l'alcool a été consommé. Les niveaux d'antigène t-PA ont manifesté une augmentation claire et significative 3, 5 et 9 heures après une consommation modérée d'alcool comparé au traitement à l'eau minérale ( $p < 0.001$ ). Contrastant avec les niveaux d'antigène t-PA, les niveaux d'activité t-PA (diagramme 2) ont nettement diminué 1, 3 et 5 heures après le dîner en conséquence de l'absorption d'alcool. Au milieu de la nuit, les niveaux d'activité t-PA étaient pratiquement revenus au niveau « témoin » et tôt le matin, l'activité t-PA était significativement plus importante lorsque des boissons alcooliques avaient été consommées la veille au soir ( $p = 0.04$ ). Ces changements dans le système fibrinolytique peut réduire le risque de formations de thromboses en augmentant la capacité à dissoudre les caillots tôt le matin, qui est le moment de la journée où une grande partie des crises cardiaques ont lieu.

## CONCLUSIONS

Ces études montrent qu'une consommation modérée d'alcool peut stimuler le transport inverse du cholestérol par les HDL dans la phase postprandiale et peut augmenter la capacité de dissolution des caillots tôt le matin après une consommation modérée d'alcool. Ces effets correspondent au risque réduit de maladie coronarienne observé chez les buveurs modérés.

## REFERENCES:

- 1) Gaziano J.M., Buring J.B., Breslow J.L. et al.: Moderate alcohol intake, increases levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *New Eng. J. Med.*, 1993; 329: 1829-1834.
- 2) Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. et al.: A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *New Eng. J. Med.*, 1988; 319: 267-273.
- 3) Fielding C.J., Fielding P.E.: Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J. Lipid Res.*, 1995; 36: 211-228.
- 4) Renaud S., de Lorgeril M.: Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992; 339: 1523-1526.
- 5) Hendriks J.F.J., Veenstra J., Velthuis-te Wierik E.J.M. et al.: Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ*, 1994; 308: 1003-1006.

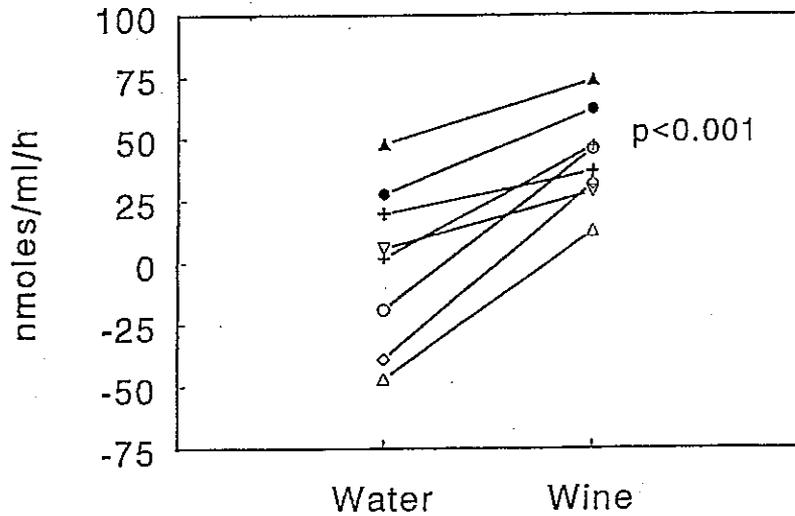


Diagramme 1: Le transfert de masse nette d'esters de cholesteryl provenant de l'HDL vers l'ensemble des lipoproteines contenant de l'apo B, 3 heures après un repas accompagné d'eau et après un repas accompagné de vin.

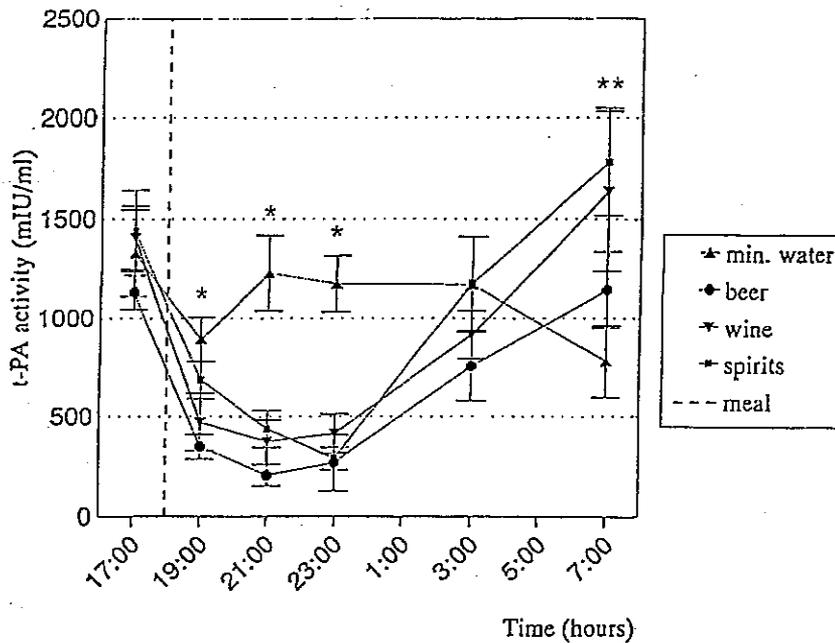


Diagramme 2: Activité d'un activateur de plasminogène de tissu-type après un repas accompagné soit d'eau minérale, de bière, de vin ou de spiritueux.



**ACTIVITE ANTIPLAQUETTAIRE DU RESVERATROL NATUREL  
ET DE SYNTHESE**

Rapport présenté à l'O.I.V. par le professeur A.A.E. Bertelli  
(Italie)

Paris, Juin 1995

## ACTIVITE ANTIPLAQUETTAIRE DU RESVERATROL NATUREL ET DE SYNTHESE DANS LE VIN ROUGE

Bertelli A.A.E.<sup>1</sup>, Giovannini L.<sup>2</sup>, Giannessi D.<sup>3</sup>, Migliori M.<sup>2</sup>, Bernini W.<sup>3</sup>,  
Fregoni M.<sup>4</sup>, Bertelli A.<sup>5</sup>

- 1) Institut d'Anatomie, Université de Milan, Milan
- 2) Institut de Pharmacologie, Université de Pise, Pise
- 3) Institut C.N.R. de Physiologie Clinique, Université de Pise, Pise
- 4) Departement de Viticulture, Université Catholique du Sacré Coeur, Piacenza.
- 5) Departement de Pharmacologie, Université de Milan, Milan, Italie.

**Résumé:** L'effet antiagrégant du resvératrol phytoalexine (3,4,5-trihydroxystilbene) seul ou associé à du vin rouge, et des polyphénols ont été évalué in vitro à des concentrations différentes sur du plasma riche en plaquette provenant de volontaires sains.

Le resvératrol à un niveau de concentration de 3.56 µg/l a été capable d'abaisser l'agrégation plaquettaire de 50.3%±1.83. Le vin rouge contenant 1.2 mg/l de trans-resvératrol naturel et 3.6 g/l de polyphénols est dilué mille fois (concentration finale de resvératrol = 1.2 µg/l) inhibe l'agrégation plaquettaire de 41.9% ± 2.11. En ajoutant du resvératrol au vin jusqu'à obtenir une concentration de 1.2 µg/l, l'inhibition a été augmenté jusqu'à 78.5% ± 4.7.

Ces résultats suggèrent que l'activité antiagrégante du resvératrol est liée à sa concentration dans le vin.

*Auteur à qui toute correspondance doit être adressée: Prof. Giovannini L., Institute of Pharmacology, University of Pisa, via Roma 55, 56100 Pisa - Italy.*

### INTRODUCTION

De récentes études ont montré qu'une consommation modérée de vin rouge peut avoir un effet protecteur à l'encontre des maladies cardiaques (1) en inhibant l'oxydation des lipoprotéines humaines de faible densité (2) et en réduisant l'agrégabilité plaquettaire (3).

Des composants spécifiques du vin rouge, les polyphénols, ont été étudié en tant que cause potentielle de cet effet protecteur (2, 4).

Le resvératrol (3,4,5-trihydroxystilbene), une phytoalexine naturelle que l'on trouve également dans le vin rouge (5), est une substance connue dans la médecine orientale traditionnelle et est désormais considérée comme un des composants actifs du vin rouge, capable de réduire l'agrégabilité plaquettaire(6). Toutefois, on sait peu de chose sur l'interaction du resvératrol avec les composés du vins.

Dans cette étude, l'activité antiagrégante du resvératrol seul ou ajouté à du vin rouge a été étudié à des concentrations différentes dans le but d'expliquer son rôle dans l'agrégation plaquettaire seul ou en association avec d'autres composés du vin.

## MATERIEL ET METHODE

Pour réaliser un préparation de plasma riche en plaquettes (PRP), le sang a été prélevé avec du citrate de sodium à 3.8% comme anticoagulant, (1:10), et centrifugé pendant 8 minutes à 100 g. Après comptage des plaquettes, la concentration des plaquettes a été ajusté à environ 300.000 par  $\text{mm}^3$ , en diluant par du plasma pauvre en plaquettes lorsque cela était nécessaire. L'agrégation plaquettaire a été mesurée selon la méthode de Born (7) en utilisant comme agent agrégant le collagène à 2.5  $\mu\text{g/ml}$  et à 5  $\mu\text{g/ml}$  (Semmelweis, Mascia Brunelli-Italy).

Dans un premier temps, l'agrégation plaquettaire a été évaluée dans un état normal puis après 10 minutes d'incubation avec du resvératrol ou du vin dilué. Dans tous les cas 290  $\mu\text{l}$  de PRP ont été incubé pendant 10 minutes, 1.2  $\mu\text{g/l}$  de resvératrol synthétique ou de vin dilué est ajouté puis l'agrégation est induite par l'addition de 2,5 $\mu\text{g/l}$  ou 5  $\mu\text{g/l}$  d'agent agrégant. Comme base de référence, le PRP a été incubé avec la même quantité de milieu utilisé respectivement pour la dilution du resvératrol ou du vin.

Le resvératrol a été synthétisé suivant la méthode décrite par M. Moreno-Manas et coll. (8). Le vin (Cabernet Sauvignon de l'Italie du Nord, 1993) contenant 1.2 mg/l de trans-resvératrol naturel et 3.16 g/l de polyphénols, a été dilué par mille selon la méthode de Frankel (9).

Les expériences ont été conduite sur six volontaires sains.

## RESULTATS

Les diagrammes I et II montrent l'activité inhibiteur du resvératrol synthétique sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène à des doses de 2.5  $\mu\text{g/ml}$  et 5  $\mu\text{g/ml}$  sur du plasma riche en plaquettes de volontaires sains; ED50 est de 3.56  $\mu\text{g}$   $\pm$  0.36 et 4.8  $\mu\text{g}$   $\pm$  0.53 lorsque le collagène est utilisé à des doses respectivement de 2.5  $\mu\text{g/ml}$  et 5  $\mu\text{g/ml}$ . Au sein du même modèle expérimental, du vin rouge dilué par mille avec de l'eau distillée (concentration finale de resvératrol: 1.2  $\mu\text{g/l}$ ), a inhibé l'agrégation plaquettaire de 41.9 % (Tableau 1). En ajoutant du resvératrol au vin jusqu'à obtenir une concentration de 1.2  $\mu\text{g/l}$ , l'inhibition a atteint 78.5%.

Tableau 1

Pourcentage d'inhibition d'agrégation plaquettaire provoquée par le resvératrol (RES)

Resvératrol 3.56 $\mu\text{g/l}$	50,3 $\pm$ 1,83
Vin rouge dilué par mille (RES 1.2 $\mu\text{g/l}$ )	41,9 $\pm$ 2,11
Vin rouge dilué par mille (RES 1.2 $\mu\text{g/l}$ ) + Res 1.2 $\mu\text{g/l}$	78,5 $\pm$ 4,70

## DISCUSSION

Les résultats sur l'effet inhibiteur du resvératrol sur l'agrégation plaquettaire confirme les résultats de Kimura (6) ne montrant pas de différence d'activité entre le resvératrol synthétique et celui dérivé de racines de *Polygonum Spp*. Le fort effet inhibiteur du vin rouge dilué par mille ne doit pas être considéré comme anormal à la vue de l'activité anti-plaquettaire bien connue de certains composés se rencontrant normalement tels que l'alcool (10) et les flavonoïdes (11). Toutefois, dans le même vin dilué, l'ajout de resvératrol synthétique à dose très faible a augmenté de manière significative l'effet d'inhibition des plaquettes montrant une interaction entre le resvératrol et les composants du vin rouge. Le resvératrol est présent dans les vins européens dans des quantités allant jusqu'à 4.69 mg/l (12) et cette concentration peut être importante à la vue de l'interaction avec d'autres substances présente dans le vin rouge.

## REFERENCES

- 1) Seigneur M. et al.: Effect of consumption of alcohol. White wine and red wine on platelet function and serum lipids. *J. Appl. Cardiol.*, 1990; 5: 215-222.
- 2) Frankel E.N., Waterhouse A.I., Kinsella J.F.: Inhibition of human LDL oxidation by resvératrol. *Lancet*, 1993; 341: 1103-1104.
- 3) Renaud S., De Lorgeril M.: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992; 339: 1523-1526.
- 4) Fitzpatrick D.F., Hirschfield S.L., Coffey R.: Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: H774-H778.
- 5) Siemann E.B., Creasy L.L.: Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am. J. Enol. Vitic.*, 1992; 43: 49-52.
- 6) Kimura Y., Okuda H., Arichi S.: Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leucocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1985; 834: 275-278.
- 7) Born G.V., Cross M.J.: The aggregation of blood platelets. *J. Physiol.*, 1963; 168: 178-195.
- 8) Jeandet P., Bessis R., Gautheron B.: The production of resveratrol (3,4,5-trihydroxystilbene) by grape berries in different developmental stages. *Am. J. Enol. Vitic.*, 1991; 42: 41-46.
- 9) Frankel E.N., Kanner J., German J.B. et al.: Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 1993; 34: 454-457.
- 10) Renaud S., Beswick A.D., Fehily A.M. et al.: Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992; 55: 1012-1017.
- 11) Moroney M.A., Alcaraz M.J., Forder R.A. et al.: Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibition by an antiinflammatory flavonoid glycoside and related flavonoids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988; 40: 787-792.
- 12) Mattivi F.: Resveratrol content in red and rosé wines produced in Trentino (Italy) and currently available on the market. *Riv. Vitic. Enol.*: 1993; 1: 37-45.

**Note :** Par ailleurs, l'effet antiagrégant du *cis*-resvératrol (*cis*-3,4',5-trihydroxystilbène) a été mesuré *in vitro* à différentes concentrations sur un plasma riche en plaquettes de volontaires sains.

Le *cis*-resvératrol aux concentrations de  $10^{-6}$  et  $10^{-5}$  M est capable de diminuer l'agrégation plaquettaire induite par 2772 le collagène à une concentration de 7,5 µg/ml respectivement de 30 et 60%, alors que le *trans*-resvératrol aux mêmes concentrations induit une moins forte baisse de l'activité des plaquettes.

Considérant le comportement de ces 2 isomères dans les fluides biologiques, la prise en considération de ces 2 formes devrait être réalisée pour évaluer l'activité du resvératrol chez l'animal et chez l'humain.

\*\*\*\*\*

Diagramme 1. Effets inhibiteurs du resvératrol sur l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène dosé à 2.5 µg/ml

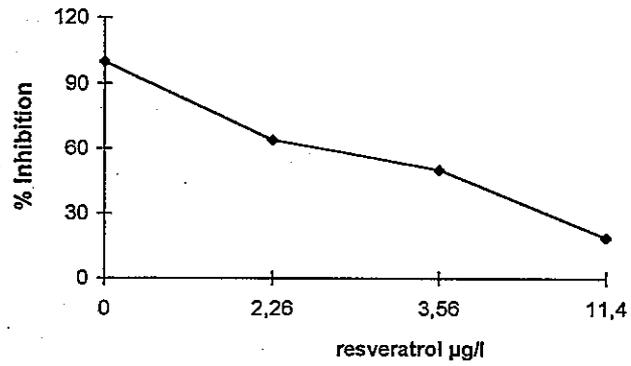
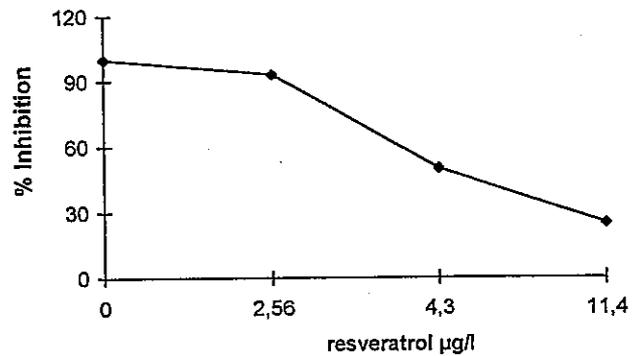


Diagramme 2. Effets inhibiteurs du resvératrol sur l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène dosé à 5 µg/ml



**COMPOSES PHENOLIQUES DU RAISIN ET DU VIN ET SANTE**

Rapport présenté à l'O.I.V. par le Docteur P.L. Teissedre  
(France)

Paris, avril 1997

## **Composés phénoliques du Raisin et du Vin et Santé**

P.L. TEISSEBRE (1), A.L. WATERHOUSE (2),  
R.L. WALZEM (3), J.B. GERMAN (4), E.N. FRANKEL (4)  
S.E. EBELER (5), A.J. CLIFFORD (5)

- (1) Department Enology and Viticulture, University of California, Davis  
Centre de Formation et de Recherche en Œnologie,  
Faculté de Pharmacie, Av. Charles-Flahault, 34060 Montpellier Cedex, France  
(2) Department Enology and Viticulture, University of California, Davis  
(3) Department Molecular Biosciences, University of California, Davis  
(4) Department Food Science and Technology, University of California, Davis  
(5) Department of Nutrition, University of California, Davis

**Mots Clés :** Composés phénoliques, vin, raisin, santé, maladies  
cardiovasculaires, enquête épidémiologique.

## Résumé

En 1992, le Groupe Amorim a créé l'Académie Amorim, un lieu d'échanges entre œnologues, ingénieurs, professeurs, sommeliers, auteurs, artistes... tous animés d'une même passion du vin.

Chaque année, cette Académie encourage et soutient la recherche en œnologie par la remise d'un Prix à un chercheur ou à une équipe de chercheurs ayant fait paraître des travaux significatifs qui concourent à la défense de la qualité du vin.

Cette année, une « Mention d'Honneur » a été décernée aux travaux d'une équipe, réunissant des chercheurs américains et français, sur les liens controversés du vin et de la santé.

De nombreuses enquêtes épidémiologiques réalisées au cours des vingt dernières années dans les pays industrialisés ont confirmé que les populations consommatrices de vin présentaient des taux bas de mortalité par les maladies cardiovasculaires.

## Introduction

Un des retentissements les plus fameux fut l'émission « 60 minutes », présentée en novembre 1991 sur la chaîne américaine CBS où le Dr. Serge Renaud permit à des dizaines de millions d'américains de découvrir l'existence du « French paradox ». Sous cette dénomination se cache un constat épidémiologique montrant que si, dans la plupart des pays, une consommation élevée de graisses saturées est fortement corrélée avec des mortalités importantes par les maladies cardiovasculaires, cela n'est pas le cas en France et plus particulièrement dans la région de Toulouse où la mortalité d'origine coronarienne est faible malgré une consommation conséquente de graisses saturées. L'hypothèse avancée pour expliquer ce paradoxe a été attribuée en partie à une consommation régulière et modérée de vin. Cependant les processus responsables de cet effet bénéfique de la consommation de vin pour la santé n'ont pas été identifiés. Et le Dr. Renaud suggéra, à partir d'essais préliminaires, que la réduction de ces maladies pouvait être causée tant par la combinaison de plusieurs facteurs incluant des effets sur l'activité plaquettaire que par l'athérosclérose. Qui plus est, il trouva difficile d'expliquer la réduction

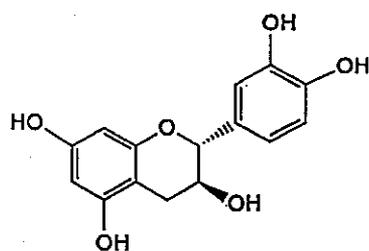
des maladies cardiovasculaires en prenant seulement en compte les effets de l'alcool. L'alcool consommé avec modération est connu pour augmenter les teneurs en HDL, réduire les lipoprotéines athérogéniques ainsi que l'aggrégation plaquettaire. Cependant les quantités d'alcool consommées ne pouvaient pas avoir conduit à un taux significativement aussi bas de maladies cardiovasculaires que celui constaté chez les buveurs de vin. Ainsi, en se basant sur l'étude du Dr. Renaud, il est plausible de suggérer que le vin peut contenir des composés autres que l'alcool qui pourraient réduire les maladies cardiovasculaires. C'est ainsi que des recherches sur les différents composés de la fraction non alcoolique du vin ont été entreprises et que les composés phénoliques antioxydants des raisins et des vins ont été impliqués et pressentis comme les molécules qui pourraient être responsables des effets cardioprotecteurs constatés.

Ce sujet préoccupe à la fois le monde viti-vinicole et celui de la santé publique car les maladies cardiovasculaires conduisent à la première cause de décès aux U.S.A. et apparaissent comme un facteur de mortalité majeur pour plusieurs nations européennes. C'est ainsi qu'en France un programme de recherche a été mis en place par l'ONIVINS sur le thème : « Vin et Santé, biologie et pathologie vasculaire » et que, parallèlement, aux U.S.A., un groupe de 4 Départements de l'Université de Californie, Davis (qui compte quelque 29 prix Nobel) ont joint leurs efforts sur des programmes de recherches concernant les propriétés antioxydantes et anticarcinogènes des composés phénoliques du vin. Grâce au prix qui me fut accordé (1) par l'Académie Amorim en 1993, au soutien de la Région Languedoc-Roussillon et du Comité Interprofessionnel des vins d'A.O.C. Côtes du Rhône et Vallée du Rhône, j'ai eu le privilège de rejoindre le Pr Waterhouse, coordinateur de ce groupe, afin d'effectuer des recherches post-doctorales concernant ces aspects.

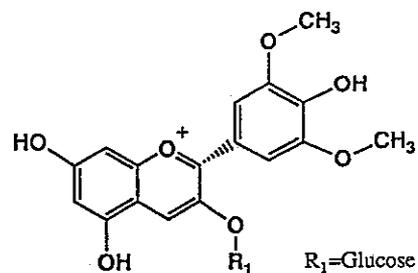
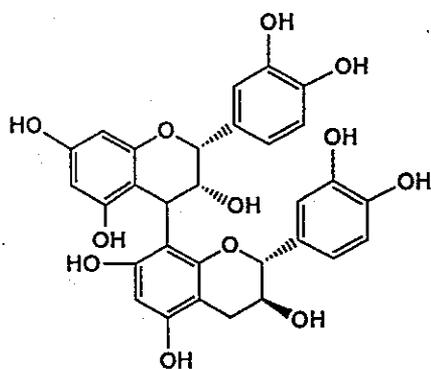
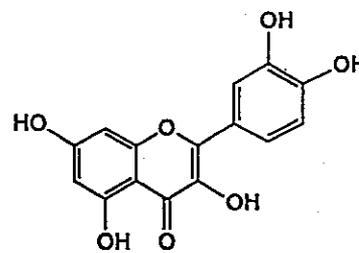
Des études récentes ont clarifié les premières étapes dans le processus de la maladie d'athérosclérose. Le corps humain contient des acides gras polyinsaturés (lipides), qui se trouvent être la part principale des LDL (Low Density Lipoproteins ou Lipoprotéines basse densité) dans le sang. Les particules LDL sont les transporteurs courants du cholestérol, un « bloc de construction essentiel des parois cellulaires ». L'oxydation des lipides dans les LDL interrompt cette fonction de transport et les produits d'oxydation causent des dommages subséquents à plusieurs

niveaux. Un des types de dommages les plus importants est la dislocation de la paroi interne des vaisseaux sanguins. Quand le dommage est assez sévère, une lésion localisée se produit. Cette lésion entraîne l'accumulation de cellules telles que des macrophages sur ce site. Avec un niveau continuellement élevé de lipides oxydés, ce processus de réaction de dommage local continu conduit éventuellement à une génération de cellules dégénérées et de plaques, le symptôme de l'athérosclérose. La plupart des traitements cliniques actuels interviennent dans ce processus par simple réduction des teneurs en LDL du sang, ce qui diminue la chance d'apparition des dommages. Une autre alternative possible pourrait être d'interférer dans le processus qui conduit aux dommages oxydatifs en ajoutant des antioxydants à la diète. Les composés phénoliques naturels du raisin, qui sont préservés dans le vin, pourraient jouer quotidiennement ce rôle et apporter une protection antioxydante significative dans les maladies cardiovasculaires et les cancers par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Le premier devrait être par capture directe des radicaux libres avant qu'ils ne réagissent avec les LDL lipidiques et en réprimant les formes de radicaux libres avant que quelque dommage survienne. Un second mécanisme pourrait être dû à la réduction de l'activité des enzymes oxydatives, et un troisième à la diminution de la concentration en lipides peroxidés dans le plasma.

Il existe de nombreux composés phénoliques présents dans le vin où leur teneur totale peut atteindre jusqu'à 5 g/l. Plusieurs classes de composés phénoliques antioxydants ont été déterminées dans le vin et peuvent être séparées entre les flavonoïdes (groupe le plus important) et les non flavonoïdes. Les classes les plus significatives des flavonoïdes du vin sont les catéchines et leurs oligomères localisés dans les pépins de la baie de raisin, les flavonols et les anthocyanidols provenant des pellicules (figure 1). Les polymères de flavonoïdes, communément appelés tannins sont formés de l'enchaînement de 2 ou plus (jusqu'à 10) molécules élémentaires de flavanols (catéchines). Les oligomères de catéchines (2 à 5 molécules élémentaires) mis en évidence par le Pr Masquelier en 1955 sont dénommés procyanidines. Il existe aussi plusieurs groupes de non flavonoïdes, comme les dérivés de l'acide benzoïque, les acides hydroxycinnamiques abondants dans la pulpe du fruit ainsi que les dérivés du stilbène comme le resvératrol (figure 2).

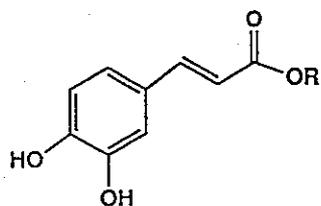


Catéchine, un flavanol

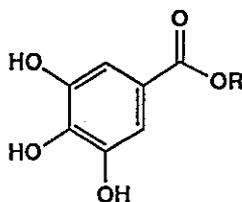
Malvidine-3-Glucoside,  
un anthocyanidolProcyanidine dimère B<sub>1</sub>,  
un oligomère de catéchine

Quercétine, un flavanol

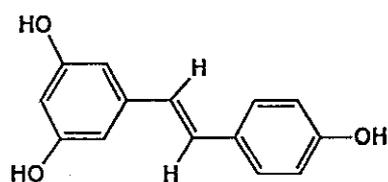
FIGURE 1  
Antioxydants phénoliques flavonoïdes du vin



Acide caféique substitué,  
un acide hydroxycinnamique



Acide gallique substitué,  
un acide benzoïque



Trans-resvératrol, un stilbène

FIGURE 2  
Antioxydants phénoliques non-flavonoïdes du vin

### **Étude in vivo de l'absorption de l'antioxydant catéchine à partir de vin rouge chez l'homme et l'animal**

Pour que les antioxydants du vin aient une chance d'inhiber l'oxydation des LDL in vivo, il est nécessaire au préalable que ces composés ainsi que leurs éventuels métabolites soient absorbés après ingestion de vin pour se retrouver dans le plasma et pouvoir y exercer une quelconque activité. Parmi les différentes classes de composés phénoliques, la catéchine peut être considérée comme la molécule antioxydante monomérique majeure que l'on peut trouver dans le vin. De plus, celle-ci rentre dans la composition des oligomères et tannins en proportion importante. Cette réflexion nous a conduits à choisir cette molécule pour la recherche de son éventuelle absorption chez l'homme et l'animal à partir de vin rouge, ce qui n'avait jamais été démontré jusque-là.

Les méthodes courantes permettant de déterminer les teneurs en composés phénoliques présents in vivo dans les fluides du corps humain sont incommodes et ont un très mauvais recouvrement. De plus, celles-ci sont très souvent indirectes, non spécifiques et finalement inappropriées pour étudier la base chimique ou les effets physiologiques de mécanismes moléculaires. C'est pour cette raison que, dans un premier temps, nous avons mis au point une méthode analytique de dosage de la catéchine précise et reproductible dans le plasma humain par CLHP couplée à la spectrométrie de masse. Cette méthode a alors été utilisée pour doser la catéchine présente dans le plasma de sujets humains de sexe masculin et féminin après l'ingestion de vin rouge (variété carmine : hybride de Cabernet sauvignon, Merlot et Carignan) à teneur connue en catéchine pour différents temps de prélèvements, selon un protocole d'utilisation des humains, approuvé conformément à la déclaration d'Helsinki de 1975, révisée en 1983.

La figure 3 montre qu'après une période de 48 heures de déplétion de la diète alimentaire en catéchine, la teneur plasmatique en cette molécule tombe dans un intervalle compris entre 0,1 et 1,5 mol/l pour les différents sujets (2 hommes et 2 femmes).

On observe alors une augmentation très importante de la teneur en catéchine du plasma jusqu'à 14 fois plus (13 mol/l) 3 heures après la consommation d'une quantité modérée de vin rouge (300 ml représentant 80 mg de catéchine) puis celle-ci décroît tout en

conservant un niveau relativement élevé pendant 24 heures. L'absorption de l'antioxydant catéchine serait donc effective chez l'homme après consommation de vin rouge.

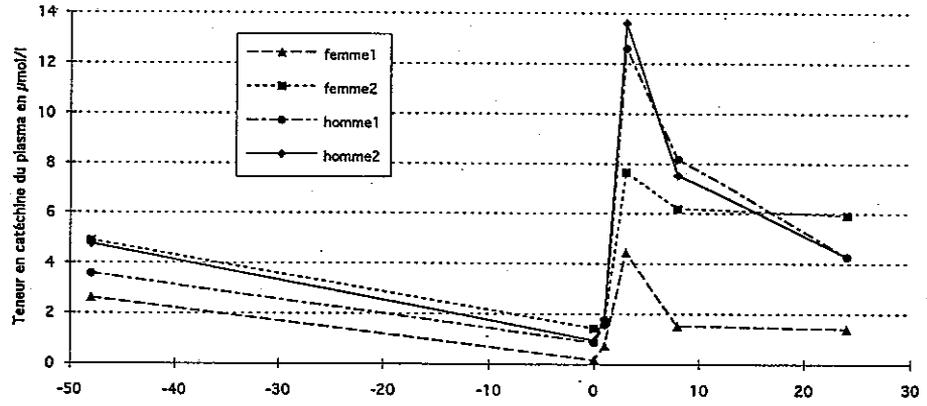
Nous avons souhaité dans un deuxième temps apprécier le pourcentage d'inhibition de l'oxydation d'un pool de LDL humaines fraîchement préparées pour des ajouts de quantités croissantes de catéchine exogène par chromatographie en phase gazeuse (technique du headspace) selon la méthode du Pr Frankel du Department Food Science and Technology de l'Université de Californie, Davis (1993).

La figure 4 montre que l'inhibition de l'oxydation des LDL fut de 48 p. 100 en présence de 1 mmol/l de catéchine, 80 p. 100 pour 2 mmol/l, et 96 p. 100 pour 5 mmol/l de catéchine. Si l'on se réfère à ces valeurs obtenues *in vitro*, les teneurs en catéchine obtenues dans le plasma humain après consommation de vin rouge lors des études *in vivo* sont susceptibles d'inhiber l'oxydation des LDL (Low Density Lipoproteins ou « mauvais cholestérol ») à près de 80 p. 100 pendant 24 heures.

Une expérimentation parallèle inédite a pu être conduite sur des poulets qui s'avèrent être les seuls animaux capables de servir de modèle sur les aspects spécifiques de l'oxydation des lipoprotéines (Walzem et al., 1995). Tous les animaux de laboratoire utilisés furent traités en accord avec le guide pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire comme cela est spécifié dans un protocole concernant les soins animaux. Trois groupes de 5 poulets mâles (race H&N Hatchery, RedmanWA) furent constitués et nourris pendant près de 10 semaines à l'aide d'une diète nutritionnelle adéquate. Un groupe continua à recevoir cette diète de base et servit de groupe de contrôle. La diète de base comportait 26 mg de catéchine/kg. Deux groupes tests furent nourris à l'aide de la diète de base supplémentée avec 400 mg/kg de catéchine provenant du même vin que celui utilisé dans l'étude humaine ou supplémentée avec 400 mg/kg de catéchine commerciale purifiée. La diète supplémentée avec le vin après séchage à 20 °C fut débarrassée totalement de l'alcool et de l'eau par lyophilisation et stockée à -20 °C avant usage. Des échantillons de sang ont été prélevés pour chaque animal en milieu de matinée un jour avant d'administrer les différentes diètes et par la suite après 2 et 12 jours d'alimentation des animaux avec leurs diètes respectives. Les teneurs en catéchine du plasma des animaux ont varié parallèlement à la concentration en catéchine du

FIGURE 3

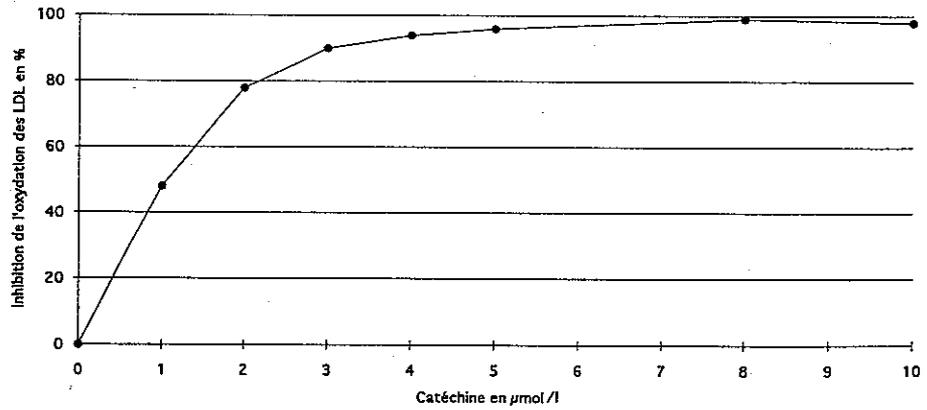
Teneurs en catéchine du plasma obtenues pour 4 sujets humains pendant une déplétion de la diète en catéchine, au temps = - 48 h, 0 h, 1 h, 3 h, 8 h et 24 h après consommation de 300 ml de vin rouge



Temps écoulé en heures depuis l'administration de 300 ml de vin 2 µmol/l représentent le niveau auquel la catéchine inhibe l'oxydation des LDL humaines à 80 p. 100 *in vitro*

FIGURE 4

Pourcentage d'inhibition d'oxydation des LDL humaines en fonction de la concentration de catéchine



régime alimentaire (tabl. I). Les teneurs en catéchine plasmatique des animaux nourris avec les diètes supplémentées avec des quantités similaires de catéchine à partir du vin rouge ou de catéchine pure triplèrent après 2 jours d'alimentation. Aucun changement significatif entre les valeurs obtenues au jour 2 et au jour 12 ne fut observé pour les animaux supplémentés en catéchine. Les concentrations en catéchine plasmatique diminuèrent de manière significative entre le jour 2 et le jour 12 pour les poulets du groupe de contrôle à diète non-supplémentée en catéchine. Les poulets nourris à l'aide de diètes supplémentées en catéchine sous forme de composé pur ou à partir de vin rouge donnent des concentrations plasmatiques rapidement stables dans des limites du même niveau que celles des sujets humains. Ce résultat indique que la concentration plasmatique en catéchine monomérique libre ne continue pas à augmenter après une ingestion prolongée. Ces essais suggèrent que la catéchine du vin pourrait fournir une activité antioxydante *in vivo* substantielle et que la présence d'éthanol en combinaison avec la catéchine n'est pas nécessaire pour son absorption.

TABLEAU I  
Variation de la concentration plasmatique en réponse  
à la prise de diète enrichie en catéchine

TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE			
Jours d'alimentation	Contrôle (b)	Supplémenté par le vin rouge	Supplémenté par la catéchine
0	1,47	1,33	1,30
2	1,31 ± 0,11	3,99 ± 0,54 (c)	3,66 ± 0,26 (c)
12	0,93 ± 0,10 (d)	4,48 ± 0,56 (c)	4,12 ± 0,34 (c)

a) Les valeurs sont les moyennes SEM,  $n = 5$ . Les valeurs du jour 0 sont les moyennes de 2 pools d'échantillons de plasma par groupe de diète

b) La Diète de base fournit 26 mg/kg de catéchine. Les deux autres diètes tests contiennent 400 mg/kg de catéchine

c) Significativement différent de la valeur contrôle du jour 2,  $p < 0,005$

d) Significativement différent de la valeur contrôle du jour 2,  $p < 0,005$

### **Retard d'apparition de tumeurs cancéreuses chez des souris transgéniques par les composés phénoliques du vin rouge**

La consommation de fruits frais et de végétaux aurait une incidence réductrice sur les cancers chez l'homme (Bailey et Williams 1994) et l'hypothèse selon laquelle les effets observés pour les fruits frais et les végétaux pourraient être dus aux phénols et flavonoïdes présents dans ces groupes d'aliments a été avancée dans divers essais effectués sur des modèles animaux. Plusieurs mécanismes pourraient intervenir pour produire des effets anti-cancer de flavonoïdes. Cela inclut l'induction d'enzymes détoxifiantes, une détoxification directe des carcinogènes ultimes, l'altération du transport carcinogène, le piégeage d'espèces oxygénées actives, l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique et autres, (Huang et Ferraro, 1992). Or, il se trouve que seul le Pr Clifford du département Nutrition de l'Université de Californie, Davis, possède des souris transgéniques porteuses d'un gène transactivateur du virus humain T-Lymphotropic type1 tax1, inducteur de tumeurs cancéreuses. Ces souris sont prédisposées à développer des gaines de tumeurs des nerfs qui sont similaires à celles se manifestant dans le cas de neurofibromatose humaine et ont un temps d'apparition très bien caractérisé (90-130 jours), une incidence de 3 à 10 tumeurs par souris ainsi que des conséquences sur les tissus (museau, oreille, pied et queue). Parce qu'elles peuvent être génotypées lors de leur jeune âge, leurs différentes prédispositions pour la néoplasme peuvent être étudiées. La méthode analytique de dosage de la catéchine dans le plasma a donc été utilisée pour estimer la concentration plasmatique en cette molécule pour deux groupes de 8 souris transgéniques soumises à deux types de rations alimentaires à base d'acides aminés dont l'une fut supplémentée de vin rouge (issu de la variété Zinfandel, désalcoolisé et lyophilisé au préalable) dont la composition fut contrôlée, ce qui n'avait jamais été fait auparavant pour ce modèle animal.

La figure 5 montre la courbe des souris survivantes en fonction du temps pour les 2 types de diète. Cinquante pour cent des souris transgéniques alimentées avec la diète normale ont développé des tumeurs avant que la première tumeur apparaisse pour les souris avec la diète supplémentée en vin rouge. En effet, la première tumeur

apparaît pour les souris transgéniques nourries avec la diète normale après 55 jours mais pas avant 74 jours pour celles nourries avec la diète supplémentée en vin rouge. Les souris nourries avec la diète supplémentée présentaient une meilleure santé et un gain de poids notable par rapport à celles nourries avec la diète de base ; elles reproduisirent successivement 2 générations dans le cas de la diète supplémentée en vin rouge. Les résultats obtenus montrent que la concentration moyenne en catéchine du plasma (1,4 mmol/l) est 5 fois plus importante pour les souris soumises à la diète supplémentée en vin rouge. Ces résultats suggèrent que les composés phénoliques du vin rouge pourraient jouer un rôle de protection contre la carcinogenèse (Clifford et al., 1995). Par ailleurs, les modèles animaux transgéniques offrent un grand potentiel pour l'évaluation du rôle de micronutriments dans la carcinogenèse.

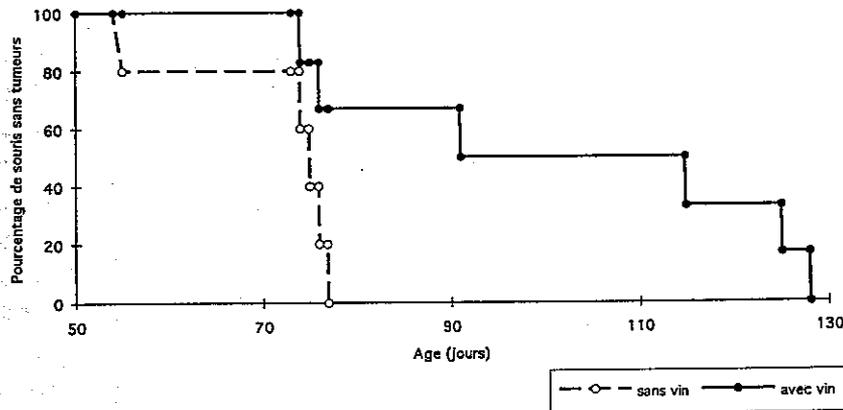


FIGURE 5

Courbes des souris transgéniques survivantes sans tumeurs nourries à l'aide d'une diète à base d'acides aminés (ligne pointillée) ou la même diète supplémentée avec les composés phénoliques lyophilisés de vin rouge 750 ml/kg (ligne continue)

### **Inhibition de l'oxydation des LDL humaines in vitro pour des antioxydants phénoliques (monomères, procyanidines dimères et trimères) issus du raisin et du vin.**

L'inhibition de l'oxydation des LDL par l'addition d'un mélange polyphénolique provenant de vin fut démontrée par Frankel et al. en 1993. En effet, le vin rouge dilué 1 000 fois inhiba in vitro l'oxydation des LDL humaines de manière bien plus importante que l' $\alpha$ -tocophérol. Il apparaissait donc important de tester le plus grand nombre de molécules rentrant dans la composition phénolique du vin afin de discerner celles d'entre elles possédant les meilleures activités. Pour cela, nous avons en premier lieu déterminé l'inhibition de l'oxydation des LDL ex vivo pour différentes fractions phénoliques d'un concentré de vin de petite Syrah. Les fractions les moins actives (35 à 40 % d'inhibition d'oxydation des LDL) sont celles contenant des composés de la famille des acides benzoïques et cinnamiques, flavonols et anthocyanidols tandis que les fractions les plus actives (60 à 70 % d'inhibition d'oxydation des LDL) contiennent des composés de la famille des catéchines. Dans un deuxième temps, des procyanidines dimères (B2,B3,B4,B6,B8) et trimères (C1,C2), appartenant à cette famille ont été extraites, isolées, purifiées et certifiées à partir de pépins de raisins. Nous avons ensuite comparé le niveau d'inhibition de l'oxydation des LDL pour ces molécules avec leurs formes monomériques (catéchine, épicatechine), ce qui n'avait jamais été fait auparavant, (tabl. II, fig. 6). De plus, les effets antioxydants de quelques composés phénoliques purs identifiés dans le vin ont été appréciés (myricétine, acide gallique, quercétine, acide caféique, rutine, acide ellagique, acide sinapique, cyanidine) sur les LDL (tabl. III). Les meilleurs effets antioxydants (80 à 85 %) ont été déterminés pour les procyanidines dimères (B2,B8) et trimère C1 tout comme les catéchines monomériques. Les procyanidines dimères (B3,B4) et trimère C2 sont apparues moins actives (51 à 68 %) et les effets antioxydants sont compris entre 27 et 68 p. 100 pour les autres composés testés. Les différences observées dans les activités antioxydantes montrent que la catéchine et l'épicatechine sont les molécules phénoliques monomériques les plus actives que l'on puisse trouver dans les vins. Certains oligomères de catéchines, dimères et trimères, présentent des activités antioxydantes envers les LDL du même ordre que celles des catéchines monomériques utilisées en

TABLEAU II

Inhibition de l'oxydation des LDL par la catéchine,  
l'épicatéchine et leurs composés dimères et trimères du vin

COMPOSÉS PHÉNOLIQUES FRACTIONS HPLC (1)	POURCENTAGE D'INHIBITION DES LDL (2)	
	5 $\mu$ M GAE (3)	10 $\mu$ M GAE (3)
Dimère B2 .....	79,5 $\pm$ 0,7 (cd)	98,0 $\pm$ 1,4 (b)
Dimère B3 .....	67,5 $\pm$ 2,1 (c)	98,0 $\pm$ 0 (b)
Dimère B4 .....	51,0 $\pm$ 11 (b)	95,5 $\pm$ 0,7 (b)
Dimère B6 .....	36,5 $\pm$ 3,5 (a)	82,5 $\pm$ 6,4 (a)
Dimère B8 .....	81,0 $\pm$ 0 (d)	99,0 $\pm$ 0 (b)
Trimère C1 .....	66,0 $\pm$ 5,7 (c)	97,0 $\pm$ 1,4 (b)
Trimère C2 .....	85,5 $\pm$ 0,7 (d)	99,0 $\pm$ 0 (b)
Catéchine .....	82,5 $\pm$ 0,7 (d)	98,0 $\pm$ 0 (b)
Épicatéchine .....	83,0 $\pm$ 0 (d)	98,0 $\pm$ 1,4 (b)

(1) Séparés par CLHP (Separated by HPLC).

(2) Inhibition de la formation d'hexanal dans les LDL humaines oxydées en présence de Cu<sup>++</sup>

Les valeurs suivies par la même lettre ne sont pas significativement différentes ( $p < 0,005$ )

(3) Concentrations molaires en équivalent d'acide gallique

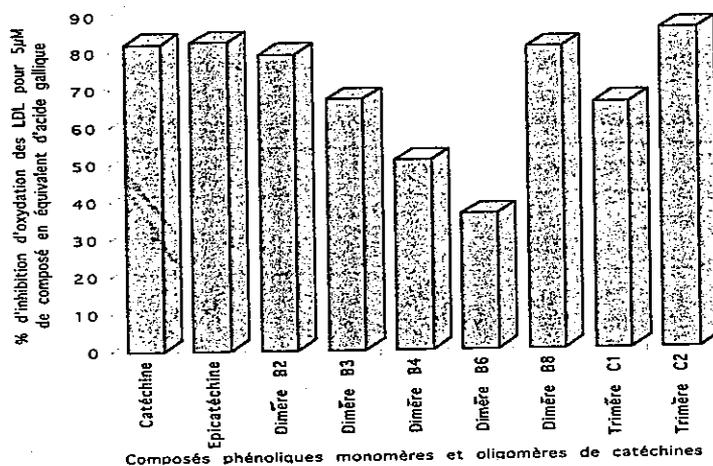


FIGURE 6

Inhibition de l'oxydation des LDL humaines par la catéchine,  
l'épicatéchine et leurs composés dimères et trimères du vin

référence. Une explication possible pour les variations d'activités observées des différentes procyanidines dans le système LDL utilisé pourrait être relative à leurs capacités à se lier aux protéines par l'intermédiaire de liaisons hydrophobes et hydrogènes (facteurs de tout premier ordre dans les interactions des procyanidines pour de nombreux auteurs (Haslam, 1974 ; Butler, 1981 ; Oh et al., 1980 ; Artz et al., 1987). Près de 21 p. 100 des particules LDL étant constitués d'ApoB protéine, il est possible que cette partie de la lipoprotéine affecte l'efficacité des constituants phénoliques. Les différences d'activités observées entre les autres composés phénoliques peuvent être dues à différents facteurs comme leur polarité, leur solubilité et partage entre les phases lipidique et aqueuse des LDL. Dans cette étude (Teissedre et al., 1995), les molécules phénoliques antioxydantes issues de la famille des catéchines (monomères et oligomères) du raisin et du vin s'avèrent posséder les meilleures activités d'inhibition de l'oxydation des LDL ; cependant, l'activité antioxydante d'un vin doit être appréciée en prenant en compte la totalité des différents mélanges complexes de composés phénoliques et autres susceptibles d'agir en synergie ou de manière antagoniste.

TABLEAU III  
Inhibition de l'oxydation des LDL humaines  
par les composés phénoliques monomères du vin par rapport à la vitamine E

COMPOSÉS PHÉNOLIQUES	POURCENTAGE D'INHIBITION DES LDL (2)		TENEUR MOYENNE mg/l (1)	
	5 $\mu$ M GAE (3)	10 $\mu$ M GAE (3)	Vins rouges	Vins blancs
Catéchine . . . . .	74,9 $\pm$ 0,3 (c)	98,2 $\pm$ 1,1 (c)	191,30	34,90
Myricétine . . . . .	68,1 $\pm$ 8,7 (bc)	97,4 $\pm$ 1,3 (c)	8,50	0,00
Épicatéchine . . . . .	67,6 $\pm$ 7,6 (bc)	96,4 $\pm$ 1,5 (c)	82,00	21,20
Acide gallique . . . . .	63,3 $\pm$ 3,4 (bc)	71,8 $\pm$ 3,0 (b)	95,00	6,80
Quercétine . . . . .	61,4 $\pm$ 1,4 (b)	97,7 $\pm$ 0,4 (b)	7,70	0,00
Acide caféique . . . . .	58,5 $\pm$ 12 (b)	98,1 $\pm$ 0,1 (c)	7,10	2,80
Rutine . . . . .	57,6 $\pm$ 1,3 (b)	98,2 $\pm$ 0,2 (b)	9,10	0,00
Acide ellagique . . . . .	36,6 $\pm$ 0,2 (a)	n.d.	n.d.	n.d.
Acide sinapique . . . . .	35,1 $\pm$ 0,9 (a)	n.d.	1,80	0,10
Cyanidine . . . . .	27,0 $\pm$ 4,6 (a)	54,6 $\pm$ 7,1	2,80	0,00
Vitamine E . . . . .	32,6 $\pm$ 1,8 (a)	54,7 $\pm$ 7,1 (a)	n.d.	n.d.

(1) Teneurs moyennes dans 24 vins rouges et 16 vins blancs californiens

(2) Inhibition de la formation d'hexanal dans les LDL humaines oxydées en présence de Cu<sup>++</sup> ; n.d. = non déterminé. Les valeurs suivies par la même lettre ne sont pas significativement différentes ( $p < 0,005$ ).

(3) Concentrations molaires en équivalent d'acide gallique

### Teneurs de différents composés phénoliques pour quelques variétés et millésimes de vins californiens

Des données sur la teneur en composés phénoliques pour un large échantillonnage de vins commerciaux apparaissent nécessaires pour cerner ceux possédant les potentiels les plus intéressants et inclure leur utilisation dans des études épidémiologiques. Nous avons alors souhaité apprécier l'évolution des teneurs de quelques composés phénoliques pour différents cépages et millésimes de vins provenant de Californie. Après avoir déterminé les composés phénoliques totaux, nous avons mis au point une procédure analytique par CLHP qui rend possible l'analyse de quelques composés phénoliques monomériques majeurs (Teissedre et Waterhouse, 1995a), utilisé la CG/SM chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse pour la détermination du resvératrol.

Si l'on considère l'ensemble des 200 échantillons de vins analysés, les teneurs les plus importantes de ces molécules antioxydantes apparaissent être dans un ordre décroissant : la catéchine, l'épicatéchine, l'acide gallique, la malvidine-3-glucoside, la cyanidine, l'acide caféique, la myricétine, la quercétine, l'acide sinapique, le resvératrol. Nous donnons dans les figures 7 et 8 les teneurs en catéchine, épicatechine et resvératrol en fonction des cépages variétaux dont les vins sont issus. Le Pinot noir possède les teneurs les plus élevées pour la catéchine (250 mg/l) et le resvératrol (5 000 mg/l), le Merlot pour l'épicatéchine (80 mg/l), le Cabernet franc pour l'acide gallique (85 mg/l) et la quercétine (13 mg/l). La variété Syrah semble contenir la teneur la plus élevée en composés phénoliques totaux ainsi que les quantités les plus élevées en malvidine-3-glucoside (50 mg/l), cyanidine (18 mg/l), acide caféique (26 mg/l), rutine (17 mg/l), myricétine et acide sinapique parmi tous les cépages testés. Par contre comme on pouvait s'y attendre, les cépages blancs sont pauvres en composés phénoliques et sont dépourvus de malvidine-3-glucoside, cyanidine, myricétine, quercétine et acide sinapique. Les concentrations trouvées pour le Chardonnay et le Sauvignon blanc sont jusqu'à 120, 100, 6 et 5 fois moins importantes que dans les cépages rouges pour les molécules antioxydantes respectives : d'acide gallique (7-10 mg/l), de resvératrol (50-80 mg/l), de catéchine (40 mg/l) et d'épicatéchine (20 mg/l).

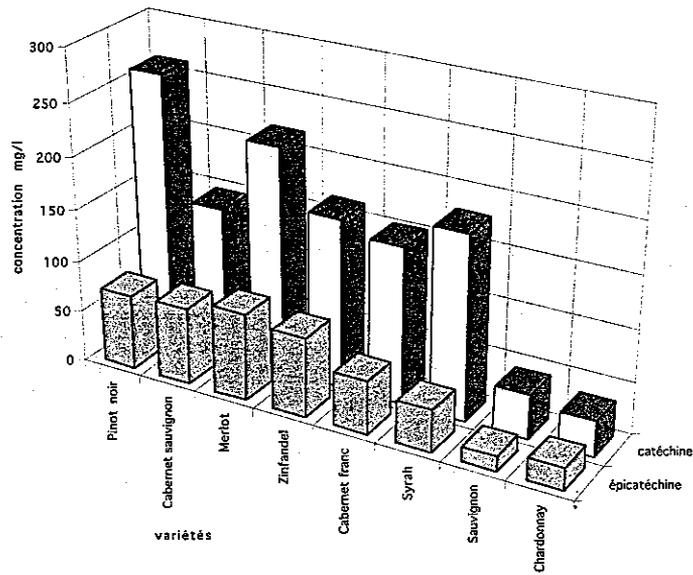


FIGURE 7

Teneurs en épicatéchine et catéchine pour des vins de différentes variétés

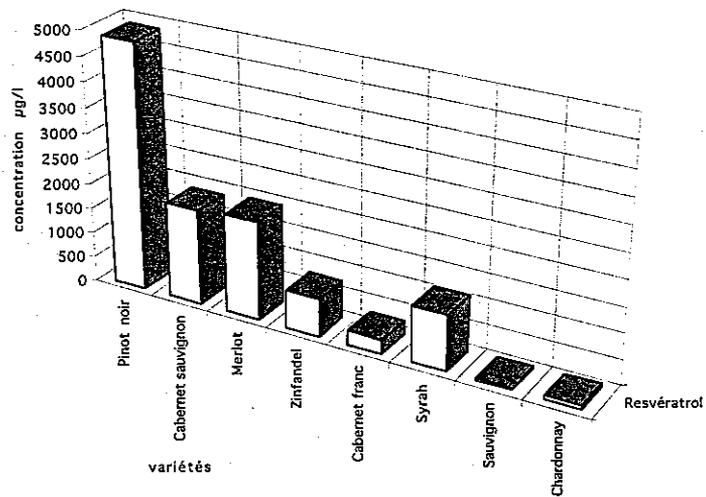
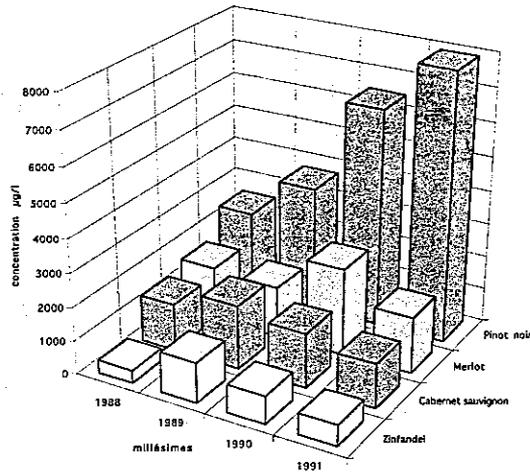


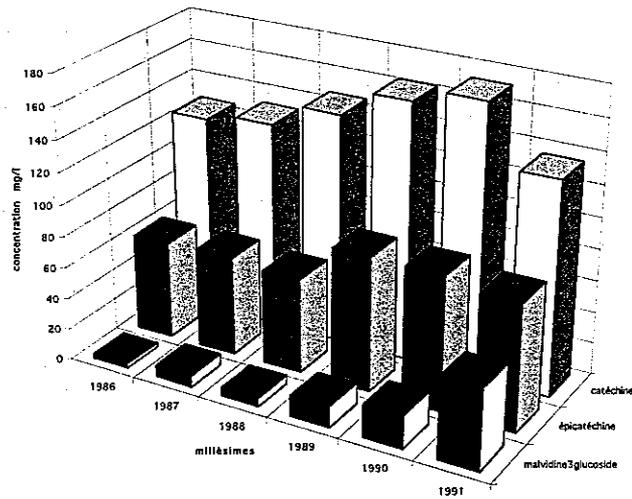
FIGURE 8

Teneur en resvératrol pour des vins de différentes variétés

La rutine peut être trouvée dans les cépages blancs sous forme de traces. Les teneurs des différents composés phénoliques analysés pour ces échantillons de vins ont ensuite été classées par millésimes. Les concentrations en resvératrol sont plus élevées en 1989 pour le Cabernet sauvignon (1900 mg/l) et le Zinfandel, en 1990 et 1991 pour le Pinot noir (8000 mg/l) et le Merlot (2000 mg/l) (fig. 9). Les teneurs en catéchine et épicatechine sont d'autant plus importantes que les millésimes sont récents (sauf exceptions pouvant être dues en partie aux variations climatiques conditionnant le métabolisme de la plante et par là même l'état de maturité des raisins). Les millésimes les plus riches en catéchine sont : 1989 et 1990 pour le Cabernet sauvignon avec (160-180 mg/l) (fig. 10), le Pinot noir (320-300 mg/l) et le Zinfandel (280-170 mg/l), 1989 et 1991 pour le Merlot (230-250 mg/l). Pour les différents millésimes les concentrations en épicatechine évoluent dans le même sens que la catéchine avec des concentrations 6 à 3 fois moindres. Pour l'acide gallique, un même profil des concentrations est observé pour les millésimes 1989, 1990, 1991 de Cabernet sauvignon, Pinot noir et Merlot avec un maximum de concentration pour l'année 1989 tandis que celui-ci est obtenu en 1990 pour le Zinfandel. Les teneurs en acide sinapique et acide caféique sont faibles : peu de variations apparaissent pour le Cabernet sauvignon entre 1986 et 1991 ainsi que pour le Pinot noir et le Zinfandel pour les années 1988 à 1991. Seul le Merlot montre une progression en acide caféique entre 1989 et 1991. Les concentrations en cyanidine et malvidine-3-glucoside (famille des anthocyanidols) diminuent constamment de manière importante avec l'âge du vin. Seul les millésimes les plus récents, et en particulier les années 1990 et 1991 dans le cas des cépages : Cabernet sauvignon (fig. 10), Pinot noir, Zinfandel et Merlot possèdent des teneurs élevées en ces composés. Dans le cas des flavanols, on observe pour la quercétine et la rutine des teneurs proches pour les millésimes 1986, 1987, 1988, 1991 avec une tendance à la baisse en 1989 et 1990 pour le Cabernet sauvignon. Des teneurs plus élevées pour ces deux composés sont notées dans le cas du millésime 1989 de Pinot noir, tandis que celles-ci semblent peu évoluer pour le Merlot mais augmentent avec la jeunesse du vin dans le cas du Zinfandel. La myricétine décroît entre 1986 et 1988 puis augmente avec les millésimes les plus récents (1988 à 1991) pour le Cabernet sauvignon. L'année à teneur la plus élevée en cette molécule



**FIGURE 9**  
Teneurs en resvératrol pour différents millésimes de vins issus de cépages Zinfandel, Cabernet sauvignon, Merlot et Pinot noir



**FIGURE 10**  
Teneur en malvidine-3-glucoside, épicatechine et catéchine pour différents millésimes de Cabernet sauvignon

est 1990 pour les variétés Pinot noir et Merlot, alors qu'une augmentation relative est perçue pour les nouveaux millésimes de Zinfandel (Teissedre et Waterhouse 1995b). Les vins les plus récents issus de cépages rouges apparaissent dotés d'un potentiel plus important en composés phénoliques monomériques de la famille des catéchines et des anthocyanidols. Ce phénomène est plus difficile à observer avec les autres composés issus de la famille des flavonoïdes à teneur plus basse et plus facilement affectés par l'oxydation.

### **Principaux composés phénoliques phytochimiques dans des vins californiens et français sélectionnés et leur activité dans l'inhibition de l'oxydation des LDL humaines**

Nous avons enfin déterminé l'activité antioxydante pour une sélection de vins californiens (20 échantillons) parmi les cépages Cabernet sauvignon, Merlot, Zinfandel, petite Syrah, Pinot noir, Sauvignon blanc et Chardonnay par inhibition de l'oxydation catalysée par le cuivre des LDL humaines. L'inhibition relative de l'oxydation des LDL (calculé en tenant compte de la concentration en composés phénoliques totaux pour chaque échantillon) varie de 46 à 100 p. 100 avec les vins rouges et de 3 à 6 p. 100 pour les vins blancs (Frankel et al., 1995). L'activité antioxydante de 13 vins provenant exclusivement des cépages Syrah et Grenache des Côtes du Rhône et de la Vallée du Rhône conduisent à des valeurs d'inhibition relative de l'oxydation des LDL de 60 p. 100 pour les vins issus de longues macérations (Teissedre et al., 1995). La comparaison avec les différents vins rouges de Californie montre que les vins rhodaniens issus des cépages Syrah et Grenache donnent des valeurs d'inhibition relative d'oxydation des LDL humaines identiques à celles du Cabernet sauvignon mais inférieures à celles obtenues pour la petite Syrah (80 %) et pour le Merlot 74 p. 100 (figure 11). En contraste les vins de syrah produits à l'aide de procédés d'extraction courts donnent une faible valeur moyenne d'inhibition relative de 16 p. 100 qui est cependant 4 fois plus élevée que celle obtenue pour les vins blancs californiens, qui est de 4,4 p. 100. L'activité antioxydante est relative aux composés phénoliques dont certains ont été analysés dans le vin par CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) et

chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Dans ces travaux originaux, de très bons coefficients de corrélations entre les composés phénoliques totaux et les pourcentages relatifs d'inhibition de l'oxydation des LDL des vins californiens et français ont été calculés respectivement ( $r = 0,94$  et  $r = 0,77$ ). Pour les vins californiens, l'activité antioxydante relative se corrèle dans un ordre décroissant avec les concentrations d'acide gallique ( $r = 0,92$ ) ; catéchine ( $r = 0,76$ ) ; myricétine, quercétine et acide caféique ( $r = 0,63-0,70$ ) ; rutine, épicatechine, cyanidine et malvidine-3-glucoside ( $r = 0,38-0,5$ ). Dans le cas des vins français les corrélations peuvent être classées en 3 groupes : catéchine ( $r = 0,75$ ) ; procyanidines B1,B2,B3, malvidine-3-glucoside et cyanidine ( $r = 0,43-0,55$ ) ; acide gallique, myricétine, rutine (0,2-0,4). L'activité antioxydante des vins protégeant in vitro les LDL humaines de l'oxydation apparaît être distribuée parmi les différents composés phénoliques.

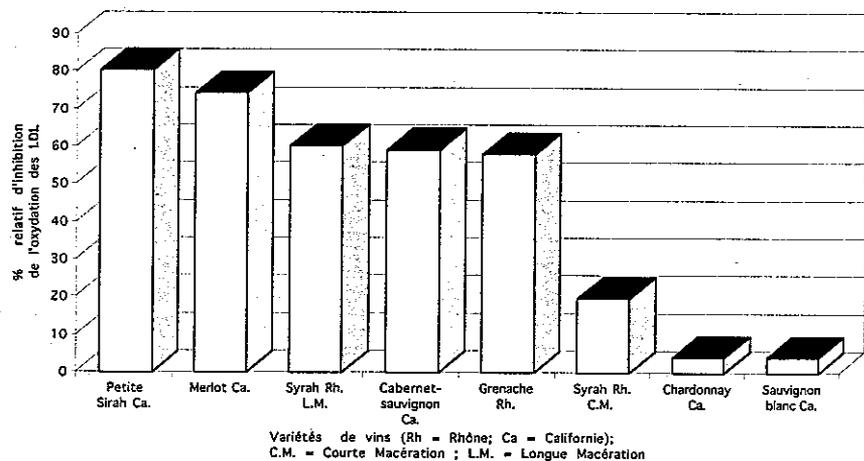


FIGURE 11

Pourcentage d'inhibition d'oxydation des LDL humaines pour différentes variétés de vins provenant de la vallée du Rhône et de Californie

## Conclusion

Ces travaux font l'objet de près de dix publications internationales, communications et présentations dans divers congrès internationaux comme ceux de l'American Chemical Society et de l'American Society for Enology and Viticulture. Ils prouvent que l'absorption de la catéchine dans le sang est effective chez l'homme après consommation de vin rouge. Cette molécule pourrait fournir une activité antioxydante substantielle et protectrice de l'oxydation des LDL in vivo pour une consommation régulière de quantités de vin rouge similaire à celle de nos expériences (300 ml) au cours des repas. La présence d'éthanol en combinaison avec la catéchine n'apparaît pas nécessaire pour son absorption. La présence d'éthanol peut-elle renforcer l'absorption de la catéchine chez l'homme ? Cette question devra faire l'objet de nouvelles investigations. La catéchine apparaît être un biomarqueur de la consommation de vin, ce qui permet d'envisager d'entreprendre des études épidémiologiques.

Par ailleurs, l'utilisation d'un modèle animal transgénique a permis la mise en évidence d'un rôle de protection dans la carcinogenèse que pourraient jouer les composés phénoliques du vin en retardant l'apparition de tumeurs cancéreuses. Le modèle animal utilisé offre un grand potentiel pour l'évaluation du rôle des micronutriments dans la carcinogenèse. Ces résultats conduisent aussi à penser que d'autres molécules antioxydantes issues du raisin et du vin (éventuellement modifiées lors de leurs métabolismes) pourraient être retrouvées après consommation modérée de vin dans le plasma sanguin et conduire à une protection antioxydante significative dans les maladies cardiovasculaires et les cancers par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Au sein du raisin et du vin, la famille des catéchines s'avère posséder des molécules phénoliques antioxydantes (monomères et oligomères) donnant les meilleures activités d'inhibition de l'oxydation des LDL ou « mauvais cholestérol » in vitro. Cependant, certaines molécules de cette famille ne sont pas aussi actives, ce qui pourrait être relatif à leur capacité de se lier aux protéines ApoB des LDL (facteur absent d'autres systèmes d'oxydations). Des études futures devront être dirigées sur les liaisons des procyanidines avec les protéines pour clarifier cet impact sur les mécanismes d'inhibition de l'oxydation des LDL. L'activité de chaque molécule phénolique du vin peut jouer un rôle

contre l'oxydation des LDL et il sera aussi important d'étudier les effets synergiques de combinaisons de composés phénoliques. La détermination quantitative d'antioxydants phénoliques pour des vins californiens issus de différents cépages et millésimes montre que les vins rouges les plus récents semblent dotés d'un potentiel plus important en composés phénoliques de la famille des catéchines et des anthocyanidols. Les meilleures activités d'inhibition relative de l'oxydation des LDL sont obtenues pour des vins de cépages rouges riches en composés phénoliques provenant de longues macérations. Les vins rouges issus de faible extraction conduisent à des activités antioxydantes sur les LDL humaines nettement plus faibles mais 4 fois supérieures à celles de certains vins blancs.

### Bibliographie

- Alonso (E.), Revilla (E.), Estrella (M.I.), 1986. – Méthodologie pour l'étude des flavonols du vin, Bulletin de Liaison Groupe Polyphénols, 13, 413-415.
- American Dietetic Association Handbook of Clinical Dietetics, 1981. – New Haven: Yale University Press, pp. E3-E64.
- Ames (B.N.), Endogenous oxidative DNA damage, aging and cancer, 1989. – Free Radical Res. Commun., 7, 121-127.
- Artz (W.E.), Bishop (P.D.), Dunker (A.), Chanus (E.G.), Swanson (B.G.), 1987. – Interaction of synthetic proanthocyanidin dimer and trimer with bovine serum albumin and purified bean globulin fraction G-1. J. Agric. Food Chem., 35, 417-421.
- Archier (P.), 1992. – Étude analytique et interprétation de la composition polyphénolique des produits de Vitis vinifera, Thèse de doctorat ès Sciences chimie organique. Université de Droit, d'Économie et des Sciences d'Aix-Marseille III-Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme. France.
- Aubert (S.), Poux (C.), 1969. – Extraction des composés phénoliques du raisin. II. Taux de passage dans les vins. Ann. Technol. Agric., 18, 111-120.

- Bailey (G.S.), Williams, (D.E.), 1994. – Potential mechanisms for food-related carcinogens and anti-carcinogens, *Food Tech.*, 47, 105-118.
- Beart (J.E.), Lilley (T.H.), Haslam (E.), 1985. – Polyphenol interactions. Part 2. Covalent binding of procyanidins to proteins during acid-catalysed decomposition ; observations on some polymeric proanthocyanidins. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1439-1443.
- Bentsàth (A.) and Szent-Györgyi (A.), 1937. – *Nature*, 139-326.
- Bentsàth (A.), Rusznyák (I.) and Szent- Györgyi, 1936. – *Nature*, 138-798.
- Bills (N.B.), Hinrichs (S.H.), Aghamohammadi (R.), Clifford (A.J.), 1992. – Tissue folate levels in transgenic mice with tumors and in nontransgenic controls. *J. Nutr. Biochem.*, 3, 113-117.
- Bishop (P.D.), Nagel (C.W.), 1984. – Characterization of the condensation product of malvidin-3-glucoside and catechin, *J. Agric. Food. Chem.*, 32, 1022-1029.
- Bjeldanes (L.F.), Chang (G.W.), 1977. – Mutagenic activity of quercetin and related compounds, *Science (Washington, D.C.)*, 197, 577-578.
- Björkhem (I.), Henriksson-Freyschuss (A.), Breuer (O.), Diczfaluzi (U.), Berglund (L.), and Henriksson (P.), 1991. – The antioxidant butylated hydroxytoluene protects against atherosclerosis. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11, 15-22.
- Boukharta (M.), Girardin (M.), Metche (M.), 1988. – Procyanidines galloylées du sarment de vigne (*Vitis vinifera*). Séparation et identification par chromatographie liquide haute performance et chromatographie en phase gazeuse, *J. Chromatogr.*, 455, 406-409.
- Bourzeix (M.), Dubernet (M.O.), 1975. – Sur l'extraction de divers constituants des raisins et de leurs rafles, *Industries Alimentaires et Agricoles*, 1057-1064.
- Bourzeix (M.), Weyland (D.), Heredia (N.), 1986. – Étude des catéchines et des proanthocyanidols de la grappe de raisin, du vin et d'autres dérivés. *Bulletin de l'O.I.V.* ; 669-670, 1171-1254.
- Brown (M.S.), Goldstein (J.L.), 1976. – Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science*, 191, 150-154.
- Butler (L.G.) and Rogler (J.C.), 1992. – Biochemical mechanisms of the antinutritional effects of tannins, in phenolic compounds in food and their effects on health, Vol. 1, . Ho C.-T., Lee C.Y. and Huang M.-T. eds., American Chemical Society, Washington, DC, pp. 298-304.

- Cheyrier (V.), Rigaud (J.), 1986. – Identification et dosage des flavonols du raisin, Bulletin de liaison Groupe polyphénols, 13, 442-444.
- Cheyrier (V.), Trousdale (E.), Singleton (V.L.), Salgues (M.), Wilde (R.), 1986. – Characterization of 2-S-gluthationyl caftaric acid and its hydrolysis in relation to grape wines, J. Agric. Food Chem., 34, 217-221.
- Clifford (A.J.), Heid (M.K.), Muller (H.G.), Bills (N.D.), 1990. – Tissue distribution and prediction of total body folate of rats. J. Nutr., 130, 1633-1639.
- Clifford (A.J.), Powers (T. J.), Bills (N.D.), Hinrichs (S.H.), Elber (S.E.), Teissedre (P.L.), Waterhouse (A.L.), 1995. – Delayed tumors onset in transgenic mice fed an amino-diet supplemented with red wine solids, American Journal Cli. Nutri., in Press.
- Czochanska (Z.), Foo (L.Y.), Porter (L.J.), 1979. – Compositional changes in lower molecular weight flavans during grape maturation. Phytochemistry, 18, 1819-1822.
- Criqui (M.H.), Ringel (B.L.), 1994. – Does diet or alcohol explain the French paradox? Lancet, 344, 1719-1723.
- Darmon (N.), Fernandez (Y.), Cambon-Gros (C.), Mitjavila (S.), 1990. – Quantification of the scavenger capacity of different flavonoids in regards to the superoxide ion, Foods Addit. Contam., 7, 560-563.
- Das (N.P.), 1971. – Studies on Flavonoid Metabolism, Biochem. Pharmacol., 20, 2435-3445.
- Das (N.P.), Sothy S., 1971. – Studies on flavonoid metabolism. Biliary and urinary excretion of metabolites of (+)-[U-14 C] catechin. Biochem. Journal, 125, 417-423.
- De Eds (F.), 1968. – Flavonoid metabolism. Comprehensive Biochemistry, 20, 127-171, New York Elsevier Publications Co.
- De Eds (F.), 1949. – Proc. Wine Technol. Conf. Univ. Calif. Davis, 48-51.
- Deschner (E.E.), Ruperto (J.), Wong (G.), Newmark (H.L.M.), 1991. – Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia, Carcinogenesis, 7, 1193-1196.
- De Whalley (C.V.), Rankin (S.M.), Hout (J.R.S.), Jessup (W.), Leake (D.S.), 1990. – Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. Biochem. Pharmacol., 39, 1743-1750.

- Dournel (J.M.). – Recherches sur les combinaisons anthocyanes-flavonols. Influence de ces réactions sur la couleur des vins rouges. Thèse de Doctorat, 3e cycle 1985 ; Université de Bordeaux II France.
- Dumazert (G.), Marguis (H.), Montreau (F.R.), 1973. – Évolution des composés phénoliques au cours de maturation d'un *Vitis vinifera* blanc : le Mauzac, *Ann. Techn. Agric.*, 22, 2, 137-151.
- Durmishidze (S.V.), 1969. – Cited in Singleton V.L., Esau P., Phenolic substances in grapes and wines, 1 vol., New York.
- Esterbauer (H.), Puhl (H.), Dieber-Rotheneder (M.), 1991. – Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Free Radical Biol. Med.*, 23, 573-581.
- Esterbauer (H.), Puhl (H.), Dieber-Rotheneder (M.), Waeg (G.), and Rahl (H.), 1991. – Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Annals Medicine*, 23, 573-581.
- Esterbauer (H.), Gebicki (J.), Puhl (H.), Jurgens (G.), 1992. – The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of low density lipoproteins. *Free Radical. Biol. Med.*, 13, 341-390.
- Estrella (I.), Hernandez (T.), Olano (A.), Diez (C.), 1983. – Evolution of phenolic compounds of low molecular weight and polyalcohols during aging of sherry wines, *Proceeding Euro Food Chem. II Roma*, 231-236.
- Farkas (L.), Gábor (M.) and Kállay (F.), 1975. – Topics in flavonoids chemistry and biochemistry. *Pro Hung Bioflavonoid Symposium*; 4th, 1973 ; p. 286.
- Freidman (L.A.), Kimball, (A.W.), 1986. – Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am. J. Epidemiol.*, 24, 481-489.
- Feinberg (A.P.), Vogelstein (B.), 1984. – A technique for radiolabelling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity. *Anal. Biochem.*, 137, 266-267.
- Forster (H.), 1977. – Absorption and metabolism of flavonoids in man. *Flavonoids Bioflavonoids, Proc. Hung. Bioflavonoid Symposium*, 5th, 333 -346.
- Frankel (E.N.), German (J.B.), Davis (P.A.), 1992. – Headspace gas chromatography to determine human low density lipoprotein oxidation. *Lipids*, 27, 1047-51.
- Frankel (E.N.), 1993. – In search of better methods to evaluate natural antioxidants and oxidative stability in food lipids. *Trends Food Sci. Technol.*, 4, 220-225.

- Frankel (E.N.), Kanner (J.), German (J.B.), Parks (E.), Kinsella (J.E.), 1993. – Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 341, 454-457.
- Frankel (E.N.), Waterhouse (A.L.), Kinsella (J.E.), 1993. – Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 341, 454-457.
- Frankel (E.N.), Waterhouse (A.L.) and Kinsella (J.E.), 1993. – Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet*, 341, 1103-1104.
- Frankel (E.N.), Huang (S.W.) and German (J.B.), 1994. – Interfacial phenomena in the evaluation of antioxidants : Bulk Oils vs. Emulsions. *J. Agric. Food Chem.*, 42, 1054-1059.
- Frankel (E.N.), Waterhouse (A.L.), Teissedre (P.L.), 1995. – Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoprotein. *J. Agric. Food Chem.*, 43, 890-894.
- Gali (H.H.), Perchellet (E.M.), Klish (D.S.), Johnson (D.M.), Perchellet (J.P.), 1992. – Antitumorpromoting activities of hydrolyzable tannins in mouse skin, *Carcinogenesis*, 13, 715-718.
- Gali (U.), Perchellet (D.M.), Klish (D.S.), Johnson (D.M.), Perchellet (J.P.), 1992. – Hydrolyzable tannins : Potent inhibitors of hydroperoxide production and tumor promotion in mouse skin treated with 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate in vivo, *Intl. J. Cancer* ; 51, 425-432.
- Galvin (C.). – Étude de certaines réactions de dégradation des anthocyanes et de leur condensation avec les flavanols ; conséquences sur la couleur des vins, Thèse de Doctorat Œnologie-Ampélogie, Université de Bordeaux II, France, 1993.
- Gaziano (J.M.), Buring (J.E.), Breslow (J.L.), Goldhaber (S.Z.), Rosner (B.), Vanderburgh (M.), Willet (W.), Hennekens (C.H.), 1993. – Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its sub-fractions, and decreased risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 329, 25, 1829-1834.
- Goldberg (D.M.), Yan (J.), (E.Ng.), Diamandis (E.P.), Karumanchiri (A.), Soleas (G.), and Waterhouse (A.L.), 1994. – The trans-Resveratrol Concentrations of wine : A Global survey. *Am. J. Enol. Vitic.*, 42, 1054-1059.
- Green (J.E.), Begley (C.G.), Agner (D.K.), et al. 1989. – Trans activation of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and the

- interleukin-2 receptor in transgenic mice carrying the human T-lymphotropic virus type I tax gene. *Molecular and Cellular Biology* ; 11, 4731-7.
- Griffith (L.A.) and Barrow (A.), 1972. – Fate of orally and parenterally administered flavonoids in the mammal. Significance of biliary excretion. *Angiolica*, 9, 162-174.
- Gugler (R.), Leschik (M.), Dengler (H.J.), 1975. – Disposition of quercetin in man after single oral and intravenous doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 9, 229-34.
- Hackett (A.M.), Shaw (I.C.), Griffiths (L.A.), 1982. – 3'-O-Methyl-(+)-catechin glucuronide and 3'-O-Methyl-(+)-catechin sulphate: New urinary metabolites of (+)-catechin in the rat. *Experientia*, 38, 538-539
- Hackett (A.M.), Griffiths (L.A.), Broillet (A.), Vermeille (M.), 1983. – The metabolism and excretion of (+)-[14C] cyanidanol-3 in man following oral administration. *Xenobiotica*, 13, 5, 279-286.
- Hagerman (A.E.), Butler (L.G.), 1981. – The specificity of proanthocyanidin-protein-interactions. *J. Biol. Chem.*, 256, 4494-4497.
- Halliwell (B.), 1993. – Antioxidants in wine. *Lancet*, 341, 1538.
- Harborne (J.B.). – *The flavonoids : Advances in Research since 1980.* Chapman E. Hall, London 1988.
- Haslam (E.), 1994. – Polyphenols-protein interactions. *Biochem.* 1974, 139, 285-288.
- Hennekens (C.H.), Buring (J.E.), Peto (R.). – Antioxidant vitamins-benefits not yet proved. *The New Engl. J. Med.*, 330, 1080-181.
- Hertog (M.G.L.), Feskens (E.J.M.), Hollman (P.C.H.), Katan (J.B.), Kromhout (D.), 1993. – Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease : the Zutphen Elderly study. *Lancet*, 342, 1007-11.
- Hertog (M.G.), Hollman (P.C.H.), Katan (M.B.), 1992. – Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J. Agric. Food Chem.*, 40, 2379-2383.
- Hinrichs (S.H.), Nerenberg (M.), Reynolds (R.K.) et al., 1987. – A transgenic mouse model for human neurofibromatosis. *Science*, 237, 1340-1343.
- Huang (M.T.), Ferraro (T.), 1991. – Phenolic compounds in food and cancer prevention, *ACS Symp. Ser.*, 507, 251s-259s.

- Huang (M.T.), Ferraro (T.), 1992. – Phenolic compounds in food and cancer prevention ; In Phenolic Compounds in food and their effects on health II, Huang H.T., Ho, C.T., Lee C.Y., Eds., ACS Symposium Series, 507, 8-34, Washington, DC.
- Jalal (I.), Grundy (S.M.), 1992. – Effects of dietary supplementation with  $\alpha$ -tocopherol on the oxidative modification of low-density lipoprotein. *J. Lipid Res.*, 33, 899-906.
- Jalal (I.), Vega (G.L.), Grundy (S.M.), 1990. – Physiological levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins. *Atherosclerosis*, 82, 185-191.
- Jeandet (P.), Bessis (R.), Gautheron (B.), 1992. – The production of resveratrol [3,5, 4 »-trihydroxystilbene] by grape berries in different development stages, *Am. J. Enol. Vitic.*, 42, 41-46.
- Jenkins (K.J.), Hidioglou (M.) and Collins (F.W.), 1993. – Influence of various flavonoids and simple phenolics on development of exudative diathesis in the chick, *J. Agric. Food Chem.*, 41, 441-445.
- Kanner (J.), Frankel (E.), Granit (R.), German (B.), Kinsella (J.E.), 1994. – Natural antioxidants in grapes and wine. *J. Agric. Food Chem.*, 42, 64-69.
- Kato (R.), Nakadate (T.), Yamamoto (S.), 1983. – Sugimura T., Inhibition of 12-O-tetradecanoulphorbol-13-acetate-induced tumor promotion and ornithine decarboxylase activity by quercetin : possible involvement of lipoxygenase inhibition, *Carcinogenesis*, 4, 1301-1305.
- Kimura (U.Y.), Okuda (H.) and Arichi (S.), 1985. – Effects of Stilbenes on Arachidonate Metabolism in Leucocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 834, 275-278.
- Kinsella (J.E.), Frankel (E.N.), German (J.B.), Kanner (J.), 1993. – Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods, *Food Technol.*, 47, 85-89.
- Kinsella (J.E.) and Lokesh (B.), 1990. – Lipids, eicosanoids and immune system. *Critical Care Medicine*, 18, 594-605.
- Klatsky (A.), Armstrong (M.A.), 1992. – Alcoholic beverage choice and coronary artery disease : Do red wines drinkers fare best?, *Circulation*, 86, 1-464.
- Kondo (K.), Matsumoto (A.), Kurata (H.), Tanahashi (H.), Koda (H.), Amachi (T.) et al., 1994. – Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet*, 344, 1152.

- Kühnau (J.), 1976. – The flavonoids, a class of semi-essential food components : their role in human nutrition. *Wld. Rev. Nutr. Diet*, 24, 117-91.
- Lamuela-Raventos (R.M.) and Waterhouse (A.L.), 1993. – Occurrence of Resveratrol in Selected California Wines by a New HPLC Method, *J. Agric. Food Chem.*, 41, 521-523.
- Lamuela-Raventos (R.M.), Waterhouse (A.L.), 1994. – A Direct HPLC Separation of Wine Phenolics. *Am. J. Enol. Vitic.*, 45, 1-5.
- Lamuela-Raventos (R.M.), Waterhouse (A.L.), 1994. – Occurrence of resveratrol in selected California wines by a new HPLC method, *Am. J. Enol. Vitic.*, 45, 1, 1-5.
- Lappara (J.), Michaud (J.), Lesca (M.F.), Blanquet (P.), Masquelier (J.), 1978. – Étude pharmacocinétique des oligomères procyanidoliques totaux du raisin, *Acta Therapeutica*, 4, 233-246.
- Lea (A.G.H.), Bridle (P.), Timberlake (C.F.), Singleton (V.L.), 1979. – The procyanidins of white grapes and wines. *Am. J. Enol. Vit.*, 30, 289-300.
- Lecomte (E.), Herbeth (B.), Pirolet (P.), Chancerelle (Y.), Arnaud (J.), Musse (N. et al.), 1994. – Effect of alcohol consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators. *Am. J. Clin. Nutr.*, 60, 255-61.
- Lesca (P.), 1983. – Protective effects of ellagic acid and other plant phenols on benzo(a)pyrene-induced neoplasia in mice, *Carcinogenesis*, 4, 1651-1653.
- Letan (A.), 1966. – The relation of structure to antioxidant activity of quercetin and some of its derivatives. Primary activity. *J. Food Sci.*, 31, 518-523.
- Loomis (W.D.), 1969. – Removal of phenolic compounds during the isolation of plant enzymes. In : *Enzymology* (ed. J.M. Lowenstein), Academic Press, New York.
- Loomis (W.D.), 1974 – Overcoming problems of phenolics and quinones in the isolation of plants enzymes and organelles, *Methods Enzymol.* 31, 528-544.
- Mac-Gregor (J.T.), 1984. – Genetic and carcinogenic effects of plants flavonoids : an overview, *Adv. Exp. Biol.*, 177, 497-526.
- Macheix (J.-J.), Fleuriet (A.), Billot (J.). – *Fruit Phenolics*. Boca Raton : CRC Press, 1990, 378 pp.

- Macheix (J.J.), Sapis (J.C.), Fleuriet (A.), 1991. – Phenolic compounds and polyphenoloxidase in relation to browning in grapes and wines, *Critic. Rev. in Food Sci. and Nutr.*, 30, 441-486.
- Mangiopane (H.), Thomson (J.), Salter (A.), Brown (S.), Bell (G D.), White D.A.), 1992. – The inhibition of the oxidation of low density lipoproteins by (+)-catechin, a naturally occurring flavonoid. *Biochem. Pharmacol.* 43, 445-450
- Mc Manus (J. P.), Davis (K. G.), Beart (J. E.) Gaffney (S. H.), Lilley (T. H.), Haslam (E.), 1985. – Polyphenol interactions. Part. I Introduction : some observations on the reversible complexation of polyphenols with proteins and polysaccharides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1429-1438.
- Masquelier (J.), Michaud (J.), Laparra (J.), Dumon (M.C.), 1975. – Pycnogénols, un nouvel essor thérapeutique des dérivés catéchiqes, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 118, 95-108.
- Masquelier (J.), 1992. – La vigne, plante médicinale. Naissance et essor d'une thérapeutique, *Bulletin de l'O.I.V.*, 733-734, 177-196.
- Masri (M.S.), Booth (A.N.) and De Eds (F.), 1959. – *Arch. Biochem. Biophys.*, 85, 284
- Maxwell (S.), Cruickshank (A.), Thorpe (G.), 1994 – Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet*, 344, 193-4.
- Mehansho (H.), Butler (L.G.), Carlson (D.M.), 1987 – Dietary tannins and salivary proline-rich proteins : Interactions, induction and defence mechanisms, *Ann. Rev. Nutr.*, 7, 423-440.
- Mehta (A.C.), Seshadi (T.R.), 1959. – Flavonoids as antioxidants. *J. Sci. Industr. Res.* 18B, 24-28.
- Muhktar (H.), Das (M.), Khan (W.A.), Wang (Z.Y.), Bik (D.P.), Bickers (D.R.), 1988. – Exceptional activity of tannic acid among naturally occurring plant phenols in protecting against 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-, benzo(a)pyrene-, 3-methylcholanthrene-, and N-methyl-N-nitrosourea-induced skin tumorigenesis in mice, *Cancer Res.*, 48, 2361-2365.
- Nakagawa (Y.), Shetlar (M.R.) and Wender (S.H.), 1965. – Urinary products from quercetin in neomycintreated rats, *Biochimica and Biophysica Acta*, 97, 233-241.
- National Research Council, Subcommittee on Poultry Nutrition. *Nutrient Requirement of Poultry*. Washington, D.C. : National Academy Press, 1984.

- Nerenberg (M.), Hinrichs (S.H.), Reynolds (R.K. et al.), 1987. – The tat gene of human T-lymphotrophic virus type I induces mesenchymal tumors in transgenic mice. *Science*, 237, 1234-1329.
- Oh (H.I.), Hoff (J.E.), Armstrong (G.F.), Haff (L.A.), 1980. – Hydrophobic interaction in tannin-protein complexes. *J. Agric. Food Chem.*, 28, 394-398.
- Orr (J.R.), Adamson (G.L.), and Lindgren (F.T.). – Preparative Ultracentrifugation and Analytic Ultracentrifugation of Plasma Lipoproteins. In *Analysis of Fats, Oils and Lipoproteins*; Perkins, E.G., Ed., American Oil Chemists' Society, Champaign, IL, 1991.
- Pan (H.Y.), Liu (D.L.), Xu (P.P.), Lu (M.L.), 1991. – Determination of d-catechin plasma concentration and pharmacokinetic parameters using an HPLC method. *Acta Pharm. Sinica*, 26, 5, 371-374.
- Parrot (J.L.) and Dambrine (M.), 1956. – *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 38, 1355.
- Pratt (D.E.), Hudson (B.J.F.), 1990. – Natural antioxidants not exploited commercially. In : *Food Antioxidants*, ed Hudson B.J.F, Elsevier, London, pp 171-191.
- Pratt (D.E.), Watts (B.M.), 1964. – The antioxidant activity of vegetable extracts. I. Flavone aglycones, *J. Food Sci.* 29, 27-33.
- Pratt (D.E.) and Hudson (B.J.F.), 1990. – Natural Antioxidants Not Exploited Commercially. In *Food Antioxidants*; Hudson B.J.F., Ed.; Elsevier Applied Science, London, 171-191.
- Price (S.F.), Breen (P.J.), Vallado (M.) and Watson (B.T.), (1994). – Wine Phenolic Responses to Cluster Sun Exposure. *ASEV Technical Abstracts*, 4.
- Pryor (W.A.), Strckland (T.) and Church (D.F.), 1988. – Comparison of the efficiency of several natural and synthetic antioxidants in aqueous sodium dodecyl sulphate micelle solutions. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2224-2229.
- Pryor (W.A.), Cornicelli (J.A.), Devall (L.J.), Tait (B.), Trivedi (B.K.), Witiak (D.T.) and Wu (M.A.), 1993. – Rapid screening test to determine the antioxidant potencies of natural and synthetic antioxidants. *J. Org. Soc.*, 58, 3521-3532.
- Renaud (S), De Lorgeril (M.), 1992. – Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 339, 1523-1526.
- Ribéreau-Gayon (J.), Peynaud (E.), Sudraud, (P), Ribéreau-Gayon (P.), 1976. – Composés phénoliques in *Traité d'Œnologie-Sciences et*

- Techniques du vin, Tome 1, Analyse et contrôle des vins, Dunod eds., Paris, pp. 471-513.
- Ricardo Da Silva (J.M.), 1991. – Procyanidines du raisin et du vin structure et propriétés chimiques. Thèse de Doctorat Spécialité : Sciences Agro-Alimentaires, E.N.S.A.M., Montpellier, France 1992.
- Ricardo Da Silva (J.M.), Darmon (N.), Fernandez (Y.), Mitjavila (S.), 1991. – Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *J. Agric. Food Chem.*, 39, 1549-1552.
- Ricardo Da Silva (J.M.), Rigaud (J.), Cheynier (V.), Cheminat (A.), Moutounet (M.), 1991. – Procyanidin dimers and trimers from grape seeds. *Phytochemistry*, 30, 1259-1264.
- Ricardo Da Silva (J.M.), Darmon (N.), Fernandez (Y.), Mitjavila (S.), 1991. – Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 39, 9, 549-1553.
- Rimm (E.B.), Stampfer (M.J.), Ascherio (A.), Giovannucci (E.), Colditz (G.A.), Willet (W.C.), 1993. – Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *New Engl. J. Med.*, 328, 1450-1456.
- Robichaud (J.L.), Noble (A.C.), 1990. – Astringency and bitterness of selected phenolics in wine. *J. Sci. Food Agric.*, 53, 343-353.
- Romeyer (F.) – Les composés phénoliques du raisin *Vitis vinifera*. Évolution au cours de la maturation du fruit et conséquences technologiques, Thèse de Doctorat, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, 1984, Montpellier, France.
- Sanderson (J.H.), Phillips (C.E.). – *An Atlas of Laboratory Animal Haematology* Oxford, UK : Clarendon Press 1981, pp. 88-125.
- Scheline (R.R.), Williams (R.T.) and Wit (J.G.), 1960. – *Nature*, 188, 849.
- Serafini (M.), Ghiselli (A.), Ferro-Luzzi (A.), 1994. – Red wine, tea, and antioxidants, *Lancet*, 344, 326.
- Siemman (E.H.), Creasy (L.L.), 1992. – Concentration of the photoalexin resveratrol in wine, *Am. J. Enol. Vitic.*, 43, 49-52.
- Singleton (V.L.), Drapper (D.E.), 1964. – The transfer of polyphenolic compounds from grape seeds into wine, *Am. J. Enol. Vitic.*, 15, 131-145.

- Singleton (V.L.), Rossi (J.A.) Jr., 1965. – Colorimetry of total phenolic with phosphomolybdicphosphotungstic acid reagents, *American. J. Enol. Vitic.*, 16, 144-158.
- Singleton (V.L.), 1966. – The total phenolic content of grape berries during the maturation of several varieties, *Am. J. Enol. Vitic.*, 17, 123-134.
- Singleton (V.L.), Kratzer (F.H.), 1969. – Toxicity and related physiological activity of phenolic substances of plant origin. *J. Agric. Food Chem.*, 17, 497-512.
- Singleton (V.L.), 1981. – Naturally occurring food toxicants : Phenolic substances of plant origin common in foods, in *Advances in food research*, 27, 149-241, Academic Press Inc.
- Singleton (V.L.), 1980-1982 – Grape and Wine Phenolics ; Background and Prospects. *Proc. Symposium Univ. Calif. Davis, Grape & Wine Centennial*, 215-27.
- Singleton (V.L.), Zaya (J.), Trousdale (E.), Salgues (M.), 1984. – Caftaric acid in grapes and conversion to a reaction product during processing, *Vitis*, 23, 113-120.
- Singleton (V.L.), 1992. – Tannins and the qualities of wines, in *Plant Polyphenols*, Hemingway (R.W.) Laks (P.E.), eds., Plenum Press, New York, pp. 859-880.
- Singleton (V.L.). – Wine Composition. Presented at Symposium on " Potential Health Effects of Wine in the Diet ", August 14-15 1992, University of California, Davis, CA.
- Slane (P.R.), Folts (J.D.), 1994. – Platelet inhibition in stenosed canine arteries by quercetin, an antioxidant flavonoid found in red wine. *Clin. Res.*, 42, 394.
- Snedecor (G.W.), Cochran (W.G.). – *Statistical Methods*, 7th ed. Ames IA : Iowa State University Press 1980 ; pp 83-106.
- Southern (E.M.), 1975. – Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.*, 98, 503-517.
- Spanos (G.A.), Wrolsted (R.E.), 1992. – Phenolics of apple, pear, and white grape juices and their changes with processing and storage-a review. *J. Agric. Food Chem.*, 40, 1478-87.
- Sparrow (C.P.), Doebber (T.W.), Olszewski (J.), Wu (S.S.), Ventre (J.), Stevens (K.A.), and Chao (Y.S.), 1992. – Low Density Lipoprotein is protected from oxidation and the progression of atherosclerosis is

- slowed in Cholesterol-fed rabbits by the antioxidant N,N'-Diphenyl-Phenylenediamine. *J. Clin. Invest.*, 89, 1885-1891
- Stadler (R.H.), Turesky (R.J.), Muller (O.), Markovic (J.), Leong-Morgenthaler (P.M.), 1994. – The inhibitory effects of coffee on radical mediated oxidation and mutagenicity. *Mutat. Res.*, 308, 177-90.
- Stafford (A.), Lester (H.H.), 1980. – Proanthocyanidins (condensed tannins) in green cell suspension cultures of Douglas fir compared with those in strawberry and avocado leaves by means of C-18-reversed phase chromatography. *Plant Physiol.*, 66, 1085-1091.
- Stampfer (M.J.), Hennekens (C.H.), Manson (J.E. et al.), Willett (W.C.), 1993. – Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *New Eng. J. Med.*, 328, 1444-1449.
- Steinberg (D.), 1992. – Metabolism of lipoproteins and their role in pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis Rev.*, 18, 1-6
- Steinberg (D.), 1992. – Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. *Circulation*, 85, 2337-2344.
- Steinberg (D.), Parthasarathy (S.), Carew (T.E.), Khoo (J.C.) and Witztum (J.L.), 1989. – Beyond cholesterol; Modification of low-density lipoproteins that increase its atherogenicity. *New. Eng. J. Med.*, 320, 915-924.
- Steinbrecher (U.P.), 1987. – Oxidation of Human Low density Lipoprotein Results in Derivatisation of Lysine Residues of Apolipoprotein B by Lipid Peroxide Decomposition Products. *J. Biol. Chem.*, 262, 3603-3608.
- St-Leger (A.S.), Cochrane (A.L.) Moore (F.), 1979. – Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*, 1, 1017-1020.
- Symposium on Biochemistry of plant Phenolic Substances, Colorado State University, Fort Collins Colorado, 1961, 1-169.
- Szent-Györgyi (A.), 1985. – Nutrition Today, U.S.A., March-April, 10-12.
- Teissedre (P.L.), Waterhouse (A.L.). – Phenolic levels for different varieties and vintages of California wines Part I, *Am.J. Enol. Viti.*, 1996a, in press.
- Teissedre (P.L.), Waterhouse, (A.L.). – Phenolic levels for different varieties and vintages of California wines Part II, *Am. J. Enol. Viti.*, 1996b, in press.
- Teissedre (P.L.), Waterhouse (A.L.). – Levels of phenolic compounds in different varieties of California wines, presented at 46th Annual

- Meeting of American Society for Enology and Viticulture, June 22-24 1995, Oregon Convention Center-Portland, Oregon.
- Teissedre (P.L.), Frankel (E.N.), Waterhouse (A.L.), Peleg (H.), German (J.B.), 1996. – Inhibition of in vitro human LDL oxidation by phenolic antioxidants from grapes and wines. *J. Science Food Chemistry*, 70, 55-61.
- Teissedre (P.L.), Waterhouse (A.L.), Frankel (E.N.), 1995. – Principal phytochemicals in French Syrah and Grenache Rhône wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low density lipoproteins, *J. International Sciences Vigne et Vin*, 12, n° 4, 1-8.
- Timberlake (C.F.), Bridle (P.), 1976. – Interactions between anthocyanins phenolics compounds and acetaldehyde, and their significance in red wine ; *Am. J. Enol. Vitic.*, 37,3, 97-103.
- Thompson (R.S.), Jacques (D.), Haslam (E.), Tanner (R.J.N.), 1972. – Plant proanthocyanidins. Part I Introduction : The isolation, structure and distribution in nature of plant procyanidins. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1387-1399.
- Van Der Hoeven (J.C.M.), Bruggemann (I.M.), Debets (F.M.H.), 1984. – Genotoxicity of quercetin in cultured mammalian cells, *Muta. Res.*, 136, 9-21.
- Verma (A.K.), Jhonson (J.A.), Gould (M.N.) Tanner (M.A.), 1988. — Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and N-nitrosomethylurea induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin in cultured mammalian cells, *Cancer Res.*, 48, 5754-5788.
- Walzem (R.L.), Clifford (A.J.), 1988. – Folate deficiency in rats fed diets containing free amino acids or intact proteins. *J. Nutr.*, 118, 1089-1096.
- Walzem (R.L.), Teissedre (P.L.), German (J.B.), Hansen (R.J.), Frankel (E.N.), Waterhouse (A.L.), 1996. – Absorption of the antioxidant catechin from red wine by humans. *J. Agric. Food Chemistry*, in press.
- Waterhouse (A.L.), Teissedre (P.L.). – Levels of phenolics compounds in different vintages of California wines, presented at 46th Annual Meeting of American Society for Enology and Viticulture, June 22-24, 1995, Oregon Convention Center-Portland, Oregon.
- Waterhouse (A.L.), Frankel (E.N.), German (J.B.), Teissedre (P.L.), Tobella (N.N.), Trela (B.C.) – The phenolic antioxidants in wine-levels and effects. Symposium of the American Chemical Society, August 22-23, 1994, Washington D.C.

- Wang (Z.Y.), Agarwal (R.), Bickers (D.R.), Mukhtar (H.), 1990. – Protection against ultraviolet B radiation-induced photocarcinogenesis in hairless mice by green tea polyphenols, *Carcinogenesis*, 12, 1527-1530.
- Weinges (K.), Piretti (M.V.), 1971. – Isolierung des procyanidins BI Aus Weintrauben. *Liebigs Ann. Chem.*, 748, 218-220.
- Willett (W.C.), 1994. – Diet and health-what should we eat ? *Science*, 264, 532-537.
- World Health Organization, World health statistics annual. Monica results program. Geneva : World Health Organization; 1989.
- Wulf (L.W.), Nagel (C.W.), 1978. – High pressure liquid chromatographic separation of anthocyanins of *Vitis vinifera*, *Am. J. Enol. Vitic.*, 29, 42-49.
- Yang (C.S.), Wang (Z.Y.), 1993. – Tea and cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 1038-49.
- Ziegler (R.G.), 1991. – Vegetables, fruits and carotenoids and the risk of cancer, *Am. J. Clin. Nutr.* ; 53, 251S-259S.

## 6. Les Recommandations Internationales

### 6.1. Recommandations de quelques Pays (346)

#### 6.1.1. Australie

	Risque			Notes
	faible	modéré	élevé	
Hommes	- de 4 verres / J	4 à 6 verres/j	+ de 6 verres/j	1 verre = 8 à 10 g
Femmes	- de 2 verres / J	2 à 4 verres/j	+ de 4 verres/j	alcool pur

#### 6.1.2. Canada

	Risque			Notes
	faible	modéré	élevé	
Hommes	jusqu'à 2 v. / J	3 à 6 v / j	7 verres et + /j	1 verre = 13,6 g
Femmes	1/3 des limites hommes			alcool pur

## 6.1.3. Danemark

	Risque			Notes
	faible	modéré	élevé	
Hommes	- de 21 U / sem			
Femmes	- de 14 U / sem			

## 6.1.4. Etats-Unis

	Risque			Notes
	faible ou nul	modéré	élevé	
Hommes	- de 2 verres / J			1 verre = 12 g alcool pur
Femmes	- de 1 verre / J			

## 6.1.5. Royaume-Uni

	Risque			Notes
	faible ou nul	modéré	élevé	
Hommes	Jusqu'à 4 U / J		+ de 4 U/j	1 Unité = 10 g alcool pur
Femmes	jusqu'à 3 U / J		+ de 3 U/j	

## 6.1.6. Suède

	Risque			Notes
	faible	modéré	élevé	
Hommes	Hommes et femmes	Hommes et femmes	Hommes et femmes	
Femmes	- de 50 g / sem	de 51 à 250 g / sem	+ de 250 g / sem	

## 6.1.7. Nouvelle Zélande

	Risque			Notes
	faible	modéré	élevé	
Hommes	3 - 4 verres / J		+ de 6 verres/j	
Femmes	2 - 3 verres / J		+ de 4 verres/j	

## 6.2. Office International de la Vigne et du Vin (O.I.V.)

l'Office International de la Vigne et du Vin est attentif aux disciplines nouvelles susceptibles d'avoir des répercussions sur le secteur vitivinicole mondiale. A ce sujet, la création d'une Sous-Commission « Nutrition et Santé » permet de suivre et de développer les missions de l'O.I.V. dans ce domaine. Les rapports du vin et de la santé font, en effet, l'objet d'interrogations de la part des consommateurs. Des informations objectives basées sur des données scientifiques sont fournies de façon cohérente et régulière à l'ensemble des pays membres.

L'exercice des missions de l'O.I.V. se fait notamment sous la forme de propositions et de recommandations aux Gouvernements des pays membres, à qui il appartient d'apprécier si les mesures de nature législative ou réglementaire sont à intégrer dans leur droit national.

### 6.2.1. Résolution Oeno 3/93

#### L'ASSEMBLEE GENERALE,

sur proposition de la Commission II "Oenologie", compte tenu des travaux du Groupe d'Experts "Nutrition et Santé".

#### RAPPELLE :

- que le vin fait partie du patrimoine socio-culturel de nombreuses civilisations depuis des millénaires;
- que pendant cette longue période, la connaissance des effets du vin sur le comportement humain d'une part et la santé d'autre part, a été mieux appréhendée et que dans de nombreuses sociétés ceci a donné naissance à des attitudes sociales et religieuses, mais aussi à des contraintes légales eu égard à la consommation de vin;
- que le vin, boisson complexe résultant de la fermentation totale ou partielle du moût de raisins frais et mûrs, contient, en plus de l'alcool éthylique, de nombreux autres composants qui le différencient des autres boissons alcooliques;
- que par son alcool le vin, consommé de manière excessive ou irresponsable, a des effets néfastes comparables à ceux mis en évidence lors d'une consommation abusive de toute boisson alcoolique;
- que l'existence de groupes d'individus et d'individus à risques devant la consommation de toutes boissons alcooliques a été mise en évidence;
- que, toutefois, le vin - produit culturel et de convivialité - consommé modérément, semble de plus, d'après de récentes études, avoir (comme d'autres boissons) des propriétés favorables susceptibles, en particulier, de diminuer l'incidence de certaines maladies cardiovasculaires.

**RECOMMANDE**

- de développer des études épidémiologiques spécifiques visant à compléter et à affiner les études existantes;
- d'encourager des recherches expérimentales et cliniques sur les effets physiologiques du vin et de ses constituants;
- de compléter les études précédentes par des études en sciences humaines pour approfondir la connaissance des conséquences de la consommation de vin.

Dans le cadre de cette démarche :

- incite les pays membres à collaborer entre eux;
  - se propose d'assurer la coordination scientifique de ces travaux.
- Convaincue de la nécessité de lutter contre l'abus de boissons alcooliques;
- **SOUHAITE** qu'à la suite de ces études s'engage une réflexion sur les niveaux de consommation modérée;
  - **ENCOURAGE** vivement les Pays membres à favoriser les conditions renforçant la motivation et la capacité de la personne à éviter des pratiques dangereuses en matière d'alcool;
  - **SUGGÈRE** que les campagnes de lutte contre les abus de boissons alcooliques ne soient pas axées sur la suppression générale de la consommation (prohibition), mais sur l'éducation dans le but de responsabiliser les individus, en particulier les jeunes, tant vis-à-vis d'eux-mêmes que de la Société.
  - **DEMANDE** que le Directeur général de l'O.I.V. étudie rapidement la possibilité de créer une quatrième commission ou toute autre structure sur la recherche et l'éducation pour la santé, afin d'encourager la recherche médicale et scientifique objective sur les implications physiologiques de la consommation du vin, de suivre les développements dans ce domaine et de diffuser les informations, notamment auprès des professions médicales, des administrations et des consommateurs.

### 6.2.2. Résolution Oeno 9/95

#### L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE,

sur proposition de la Sous-Commission "Nutrition et Santé", après examen des travaux du groupe d'experts "Nutrition et Vin".

CONSIDÉRANT l'état actuel des connaissances,

CONSIDÉRANT les effets de la consommation des boissons alcooliques et en particulier de vin sur le système cardiovasculaire par exemple, dans le contexte d'une alimentation équilibrée,

INVITE les Etats membres de l'O.I.V. à prendre en considération ces faits lors de l'établissement des politiques en matière de Santé Publique.

### 6.3. Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)

Un rapport d'un groupe d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires a été publié en 1994 (347). Un chapitre entier a été consacré au effet de l'alcool sur les pathologies cardiaques.

#### **Données scientifiques de base**

#### **Données épidémiologiques**

Il existe un accord uniforme et quasi-unanime que la courbe illustrant la relation entre la consommation d'alcool et le taux de mortalité total est en forme de « U ». En ce qui concerne les maladies coronariennes, le risque est plus important chez les non-buveurs; en ce qui concerne les attaques, le contraire est peut-être causé par l'effet défavorable de l'alcool sur l'hypertension. Les facteurs qui déterminent la forme de cette courbe sont moins bien compris et plus controversés car beaucoup d'études « clés » contiennent des imperfections.

Parmi les raisons qui peuvent expliquer l'existence de la partie gauche de la courbe en « U », il a été suggéré que :

- La catégorie décrite comme étant des non-buveurs comprend des personnes qui se sont arrêté de boire parce qu'elle étaient souffrantes.

Les abstinents ont une prédisposition aux maladies plus importante que les consommateurs modérés, indépendamment de leur condition antérieure vis à vis de l'alcool.

- Ceux qui ne boivent pas leur vie durant constituent un groupe inhabituel au sein d'une société dans laquelle l'alcool est la norme.

Alors que tous ces facteurs jouent peut-être un rôle dans la détermination de la forme de la courbe, il ne fournissent pas, ni individuellement ni combiné les uns avec les autres, la preuve que l'augmentation du risque coronarien chez les non-buveurs n'est pas une réalité.

Des facteurs troublant ont fait l'objet d'une attention particulière. Toutefois, l'effet de la cigarette, de la catégorie sociale, de facteurs liés au régime alimentaire et des inexactitudes dans la notation ou l'obtention d'informations relatives aux habitudes de boissons ne suffisent pas pour invalider la réalité du risque coronarien plus élevé chez les non-buveurs.

On peut donc conclure qu'une consommation modérée (10-30 g d'éthanol quotidiennement c'est à dire 1-3 verres) fournit un effet protecteur modéré contre les maladies cardiovasculaires en comparaison avec les non-buveurs et les buveurs importants.

#### **Effets du vin**

Il a été suggéré que ce que l'on a appelé le « French paradox » pour les maladies coronariennes (une forte absorption de graisses saturées mais une faible mortalité dues au maladies coronariennes) était peut-être liée à la forte consommation de vin en France: un soutien à cette hypothèse s'est aussi manifesté chez d'autres pays méditerranéens. Il a été argumenté que le vin a peut-être un effet protecteur pour des raisons qui ne sont pas claires mais qui ont peut-être un effet favorable sur les mécanismes hémostatiques, et que certains constituants non-alcooliques du vin sont peut-être protecteurs.

Ces arguments ne sont pas particulièrement convaincant, bien qu'il puissent expliquer des différences entre les pays et les populations; la courbe en « U » a été établies suffisamment de fois chez des populations où le vin ne représente pas la majeure partie de l'alcool consommé.

### **Mécanismes biologiques**

Parmi les raisons susceptibles d'expliquer la partie droite de la courbe en « U » on trouve :

- L'alcool augmente la pression sanguine et par conséquent le risque d'attaque.

- De fortes absorptions d'alcool ont une relation avec les cardiomyopathies.

- L'excès d'absorption d'alcool a une relation avec une forte fréquence des arythmie cardiaque.

- Il existe une augmentation des attaques hémorragiques.

L'effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool (par comparaison à l'abstention) est lié à la modulation de plusieurs mécanismes pathogènes bien identifié conduisant à l'athérome, comprenant une augmentation de HDL (HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>), une réduction des concentrations fibrinogènes du plasma et une diminution de l'agrégation plaquettaire; de plus, les buveurs modérés ont une hypertriglycéridémie moins importante que ceux qui consomment de grandes quantités d'alcool.

Chacun de ces mécanismes peut être important, mais l'effet antithrombotique n'a peut-être pas reçu une attention suffisante. L'effet protecteur contre maladies coronariennes observé chez les buveurs modérés disparaît rapidement s'ils arrêtent de boire; ceci est susceptible d'intervenir par le biais d'un procédé thrombotique plutôt qu'athérosclérotique. De même, l'effet protecteur de l'alcool apparaît comme étant plus important pour les infarctus du myocarde et les décès cardiaques soudains que pour une angine de poitrine stable, qui est plus liée à des lésions athérosclérotiques qu'à des thrombose primaire.

### **Implications en matière de santé publique**

Une recommandation de santé publique mettant l'accent sur les effets positifs de l'alcool pourrait être plus nuisible que bénéfique. Au delà de trois verres par jour (30g d'éthanol par jour), il existe des preuves de dommages à la fois biologiques et sociaux. Une augmentation de la consommation d'alcool augmenterait la prédominance de la forte consommation.

### **Conclusions**

Il vaut probablement mieux conclure que la consommation modérée d'alcool (jusqu'à 30g d'éthanol par jour) n'engendre pas de dommage du système cardiovasculaire que d'insister sur son effet protecteur parce que n'importe quel encouragement de la santé publique à consommer de l'alcool serait souvent mal interprété et conduirait à des absorption excessive avec un risque accru de mortalité totale.

## 7. Conclusion

Les modes de vie des différents pays industrialisés favorisent la survenue des maladies cardiovasculaires et ce d'autant que la durée de vie augmente avec donc une durée d'exposition plus longue aux facteurs de risque. Ainsi, Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés.

La distribution géographique des maladies cardiovasculaires montre des différences importantes entre les pays méditerranéens et les pays du Nord de l'Europe. Malgré des facteurs de risque identiques, les populations des pays méditerranéens présentent une plus faible incidence de maladies cardiovasculaires. Il est actuellement admis que ces différences sont en partie expliquées le mode d'alimentation qui intègre une consommation de vin modérée et régulière.

De nombreuses études épidémiologiques ont conclu, de façon démonstrative qu'une consommation modérée de boissons alcooliques et en particulier de vin est associée à une diminution de 25 à 60% du risque d'infarctus du myocarde et de mortalité liée à l'ischémie coronaire.

Des études épidémiologiques et expérimentales suggèrent que, dans le cadre d'une consommation modérée, le vin jouerait un rôle protecteur qui s'ajouterait aux effets déjà connus de l'alcool. La crédibilité des effets apparemment protecteurs observés dans les études épidémiologiques est renforcée aujourd'hui par la détermination de certains mécanismes biologiques du vin et de ses composés.

Outre l'alcool éthylique, le vin renferme différents composants et en particulier des polyphénols qui peuvent être impliqués dans une action protectrice contre les maladies cardiovasculaires. Les mécanismes impliqués affectent la relaxation vasculaire par l'intermédiaire d'une émission accrue d'oxyde nitrique, et interfèrent avec les mécanismes de

thrombose par l'intermédiaire de certains facteurs de la coagulation et de l'activité des plaquettes sanguines, enfin ces composés phénoliques protègent les LDL de la peroxydation des lipides réduisant ainsi le développement de l'athérosclérose.

Même si le vin semble prévenir de multiples maladies, on ne doit pas le considérer comme un médicament. Le vin est d'abord une boisson alcoolique qui possède une certaine typicité et qui doit être consommé avec modération.

## 8. Références Bibliographiques

- 1 Ross R.: The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 488-500.
- 2 Ross R.: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature*, 1993; 362: 801-809.
- 3 Bertrand M., Lablanche J.M.: Angine de poitrine par athérosclérose coronaire. *Encycl. Méd. Chir., Cardiologie-angéiologie*, 1991; 11-030-A-10.
- 4 Munro M.J., Cotran R.S.: Biology of disease. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab. Invest.*, 1988; 58: 249-261.
- 5 Rosenfeld M.E.: Fatty streak expansion and maturation in Watanabe Heritable Hyperlipidemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis*, 1987; 7: 24-34.
- 6 Shio H., Haley M.A., Fowler S.: Characterisation of lipid-laden aortic cells from cholesterol-fed rabbits. *Lab. Invest.*, 1978; 39: 390-397.
- 7 Nathan C.F.: Secretory products of macrophages. *J. Clin. Invest.*, 1987; 79: 319-326.
- 8 Falcone D.J., Ferenc M.J.: Acetyl-LDL stimulates macrophage-dependent plasminogen activation and degradation of extracellular matrix. *J. Cell. Physiol.*, 1988; 135: 387-396.
- 9 Boneu B., Cazenave J.-P.: Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. In: *Ed. Laboratoires Boehringer Ingelheim, Reims*, 1982.
- 10 Dejana E.: Endothelium, vessel injury and thrombosis. *Haematologica*, 1987; 72: 89-94.
- 11 Mettinger K.L., Soderstrom C.E., Allander E.: Epidemiology of acute cerebrovascular disease before the age of 55 in the Stockholm county 1973-1977. *Stroke*, 1984; 15: 795-801.
- 12 Robins M., Baum H.M.: The national survey of stroke. Incidence. *Stroke*, 1981; 12 (suppl.): 145-158.
- 13 Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al.: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and over-all outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1990; 53: 16-22.

- 14 Ricci S., Celani M.G., La Rosa F. et al.: SEPIVAC: a community-based study of stroke-incidence in Umbria, Italy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1991; 54: 695-698.
- 15 Bergmann S.R. et al.: Clot-selective coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. *Science*, 1983; 220: 1181-1183.
- 16 Fox K.A.A. et al.: Coronary thrombolysis: pharmacological considerations with emphasis on tissue-type plasminogen activator (t-PA). *Biochem. Pharmacol.*, 1984; 33 (12): 1831-1838.
- 17 Sobel B.E. et al.: Thrombolysis, clot selectivity and kinetics. *Circulation*, 1984; 70 (2): 160-164.
- 18 Thompson A.R., Harker L.A.: Manual of hemostasis and thrombosis. 3rd ed. F.A. Davis, Philadelphia, 1983.
- 19 Yusuf S. et al.: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur. Heart J.*, 1985; 6: 556-585.
- 20 Halliwell B.: Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J.*, 1987; 1: 358-364.
- 21 Machlin L.J., Bendich A.: Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J.*, 1987; 1: 441-445.
- 22 Kehrer J.: Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical review in toxicology*, 1993; 23: 21-48.
- 23 Babior B.M.: Oxidants from phagocytes: agent of defense and destruction. *Blood*, 1984; 64: 959-966.
- 24 Demopoulos M.B., Pietronigro D.P., Flamm E.S. et al.: The possible role of free radical reactions in carcinogenesis. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1980.
- 25 Hotz P., Hoet P., Lauwerys R.: Peroxydation lipidique en pathologie humaine: évaluation des données de la littérature. *Pathologie Biologie*, 1987; 35: 1067-1073.
- 26 Niki E.: Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem. Phys. Lipids*, 1987; 44: 227-252.
- 27 Rice-Evans C., Diplock A.: Current status of antioxidant therapy. *Free radical biology and medicine*, 1993; 15: 77-96.
- 28 McCord J.M., Fridovich I.: Superoxide dismutase: An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J. Biol. Chem.*, 1969; 244: 6049-6055.
- 29 Fridovich I.: Biological effects of the superoxide radical. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1986; 247: 1-11.
- 30 Nishikimi M.: Oxidation of ascorbic acid with superoxide anion generated by the xanthine xanthine-oxidase system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1975; 63: 463-468.

- 
- 31 Bielski B.H.: Chemistry of ascorbic acid radicals. Ascorbic acid: chemistry, metabolism and uses. *Adv. Chem. Ser.*, 1982; 200: 81-100.
  - 32 Vatassery G.T., Smith W.E., Quach H.T.: Ascorbic acid, glutathione and synthetic oxidants prevent the oxidation of vitamin E in platelets. *Lipids*, 1989; 24: 1043-1047.
  - 33 Liebler D.C., Kling D.S., Reed D.J.: Antioxidant protection of phospholipid bilayers by alpha tocopherol. *J. Biol. Chem.* 1986; 261: 12114-12119.
  - 34 Lucy J.A.: Functional and structural aspects of biological membranes: A suggested structural role for vitamin E in the control of membrane permeability and stability.
  - 35 Halliwell B.: Lipid peroxidation, free-radical reactions and human disease. *The Upjohn Co.*
  - 36 Sun Y.: Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Radical Biol. Med.*, 1990; 8: 583-599.
  - 37 Freeman B.A., Crapo J.D.: Biology of disease free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.*, 1982; 47: 412-426.
  - 38 Mecocci P., MacGarvey U., Kaufmann A. et al.: *Annals Neurol.*, 1993; vol. 34: 609-616.
  - 39 Nelson G.L.: Blood lipids and lipoproteins: Quantitation, Composition and Metabolism. Ed. New York, London, Sydney, Toronto, Wiley-Interscience, 1972.
  - 40 Nestel P.J.: Relationship between plasma triglycerides and removal of chylomicrons. *J. Clin. Invest.*, 1964; 43: 943-949.
  - 41 Moreton J.R.: Chylomicronemia, fat tolerance, and atherosclerosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1950; 35: 373-384.
  - 42 Scow R.O., Blanchette-Mackie E.J., Smith L.C.: Role of capillary endothelium in the clearance of chylomicrons. A model for lipid transport from blood by lateral diffusion in cell membrane. *Circ. Res.*, 1976; 39: 149-162.
  - 43 Corey J.E., Zilvermit D.B.: Effect of cholesterol feeding on arterial lipolytic activity in the rabbit. *Artherosclerosis*, 1977; 27: 201-212.
  - 44 McLean L.R., Demel R.A., Socorro L. et al.: Mechanism of action of lipoprotein lipase. *Methods Enzymol.*, 1986; 129: 738-763.
  - 45 Goldstein J.L., Ho Y.K., Brown M.S. et al.: Cholesterylester accumulation in macrophages resulting from receptor mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine beta-very low density lipoproteins. *J. Biol. Chem.*, 1980; 255: 1839-1848.
  - 46 Biermann E.L., Eisenberg S., Stein O. et al.: Very low density lipoprotein "remnant" particules: uptake by aortic smooth muscle cells in culture. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1973; 329: 163-169.
- 
-

- 
- 47 Eisenberg S.: Plasma lipoprotein conversions. *Methods Enzymol.*, 1986; 129: 347-366.
  - 48 Brown M.S., Goldstein J.L.: The LDL receptor concept: clinical and therapeutic implication. *Atherosclerosis Review*, 1988; 18: 85-93.
  - 49 Goldstein J.L., Brown M.S.: The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.* 1977; 46: 897-930.
  - 50 Ponsin G.: Rôle des lipoprotéines de haute densité (HDL) dans la voie de retour du cholestérol. *Diabete & Metabolisme (Paris)*, 1991; 17: 319-324.
  - 51 Eisenberg S.: High density lipoprotein. *J. Lipid. Res.*, 1984; 25: 1017-1058.
  - 52 Tall A.R.: Plasma high density lipoproteins: metabolism and relationship to atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 1990; 86: 379-384.
  - 53 Glomset J.A.: The plasma Lecithin: cholesterol acyl transferase reaction. *J. Lipid. Res.*, 1968; 9: 155-167.
  - 54 Patsch J.R., Karlin J.B., Scott L.W. et al.: Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983; 80: 1449-1453.
  - 55 Kannel W.B. et al.: Factors of risk in the development of coronary heart disease - six-year follow-up experience. *Annals of internal medicine*, 1961; 55: 33-50.
  - 56 Kannel W.B., Dawber T.R., McGee D.L.: Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study. *Circulation*, 1980; 61: 1179-1182.
  - 57 MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al.: Blood pressure, stroke and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990; 335: 765-774.
  - 58 Newman W.P., Freedman D.S., Voors A.W. et al.: Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 138-144.
  - 59 Fumagalli R. et al.: Human Hyperlipoproteinemias. *Advances in Experimental Medicine and Biology, Plenum Press, New York*, 1973; vol. 38.
  - 60 Rhoads G.G., Gulbrandsen C.L., Kagan A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N. Engl. J. Med.*, 1976; 295: 369.
  - 61 Sing C.F., Chamberlain M.A., Block W.D. et al.: Analysis of genetic and environmental sources of variation in serum cholesterol in Tecumseh, Michigan. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1975; 27: 333.
  - 62 Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T. et al.: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 1971; 74: 1.

- 
- 63 Tyroler H.A., Hames C.G., Krishan I. et al.: Black-white differences in serum lipids and lipoproteins in Evans County. *Prev. Med.*, 1975; 4: 541.
- 64 Ducimetière P., Richard J.L., Claude J.R. et al.: Les cardiopathies ischémiques. Incidence et facteurs de risque. In: *L'étude Prospective Parisienne, Paris. INSERM, 1981.*
- 65 Nestel P.J.: New lipoprotein profiles and coronary heart disease. Improving precision of risk. *Circulation*, 1990; 82: 649-651.
- 66 Rhoads G.G., Gulbrandsen C.L., Kagan A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *New. Engl. J. Med.*, 1976; 294: 293.
- 67 Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C. et al.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am. J. Med.*, 1977; 62: 707.
- 68 Miller N.E., Thelle D.S., Forde O.H. et al.: High density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case control study. *The Lancet*, 1977; may 7.
- 69 Wald N.J., Law M., Watt H.C. et al.: Apolipoproteins and ischemic heart disease: implications for screening. *Lancet*, 1994; 343: 75-79.
- 70 Schreiner P.J., Morrisett, Sharret R. et al.: Lipoprotein (a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993; 13: 826-833.
- 71 Dahlen G.H., Guyton J.R., Attar M. et al.: Association of levels of lipoprotein (a); plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*, 1986; 74: 758-765.
- 72 Peto R.: Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *Br. Med. J.*, 1994; 309: 937-938.
- 73 Kawachi I., Coldit G.A., Stampfer M.U. et al.: Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. *Ann. Intern. Med.*, 1993; 119: 992-1000.
- 74 Benowitz: Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319: 1318-1330.
- 75 Kiowski W., Linder L., Stoschitsky et al.: Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation*, 1994; 90: 27-34.
- 76 Renaud S., Blache D., Dumont E. et al.: Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide. *Clinical Pharmacology and therapeutics, St. Louis, 1984; vol. 36, 3: 389-395.*
- 77 Van Itallie T.H.B.: Body weight, morbidity and longevity. In: *Björntorp P., Brodoff B.N., eds. Obesity. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992: 361-369.*
-

- 
- 78 Lew E.A.: Mortality and weight: Insured lives and the American Cancer Society studies. *Ann. Intern. Med.*, 1985; 103: 1024-1029.
  - 79 Berti re M.C., Fumeron F., Rigaud D. et al.: Low HDL-2 concentrations in obese male subjects. *Atherosclerosis*, 1988; 73: 57-61.
  - 80 Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.E.: Weight and blood pressure: finding in hypertension screening in one million Americans. *JAMA*, 1978; 240: 1607-1610.
  - 81 Ginsberg H.N., Gibson J.C.: Regulation of the production and catabolism of plasma low density lipoproteins in hypertriglyceridemic subjects. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 614-623.
  - 82 Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. et al.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1983; 7: 968-977.
  - 83 Rytter L., Troelsen S., Beck-Nielsen H.: Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 1985; 8: 230-234.
  - 84 Kannel W., McGee D.: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*, 1979; 241: 2035-2038.
  - 85 Savage M.P., Krolewski A., Kemien G. et al.: Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am. J. Cardiol.*, 1988; 62: 665-669.
  - 86 Oswald G., Corcoran S., Yudkin J.: Prevalence and risks of hyperglycaemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Lancet*, 1984; 9: 1264-1267.
  - 87 Fein F.S.: Heart disease in diabetes. *Cardiovasc. Rev. & Rep.*, 1982; 3: 877-893.
  - 88 World Health Organization Study Group. Diabetes Mellitus. *Technical Report Series n° 727. Genève: WHO Ed.*, 1985.
  - 89 Al Sayeh H., Jarrett R.J.: Oral glucose tolerance tests and the diagnosis of diabetes: results of a prospective study based on the Whitehall Survey. *Lancet* 1979: 431-434.
  - 90 Jarrett R.J., Shipley M.J.: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardio-vascular disease-putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia*, 1988; 31: 737-740.
  - 91 Luc G., Bard J.M., Arveiler D. et al.: The impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction; The ECTIM study. *Arteriosclerosis & Thrombosis*. 1994; 14: 1412-1419
  - 92 Tiret L., Kee F., Poirier O. et al.: Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with a parental history of myocardial infarction. *Lancet*, 1993; 341: 991-992.
-

- 
- 93 Demers C., Ginsberg J.S., Hirsh J. et al.: Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of large kindred and literature review. *Ann. Intern. Med.*, 1992; 116: 754-761.
  - 94 Khaw K.T., Barret Connor E.: Sex differences, hormones and coronary heart disease. In: Marmot M., Elliott P., eds. *Coronary heart disease epidemiology*. Oxford, Oxford University Press, 1992: 274-286.
  - 95 Henderson B.E., Paganini-Hill A., Ross R.K.: Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Archives of internal medicine*, 1991; 151: 75-78.
  - 96 Paffenbarger R.S. Jr. et al.: Physical activity, all-cause mortality and longevity of college alumni. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 605-613.
  - 97 Leon A.S. et al.: Leisure time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Journal of the American Medical Association*, 1987; 258: 2388-2395.
  - 98 Powell K.E. et al.: Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annual review of public health*, 1987; 8: 253-287.
  - 99 WHO Expert Committee - Prevention of coronary heart disease. *WHO Tech. Rep. Ser.*, 1982; n° 678.
  - 100 Keys A.: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*, 1970; 41 (sup. 1): 1-211.
  - 101 Lasserre M., Kerautret M., Navarro N. et al.: Effects of several alimentary fat on serum lipids during long term stabilized diets. *Ann. Nutr. and Metabolism*, 1984; 28: 334-341.
  - 102 American Heart Association - Dietary Guideline for healthy american adults: a statement for physicans and health professionals by the Nutrition Committee AHA. *Circulation*, 1986; 74: 1465-1468.
  - 103 McGregor L., Morazain R., Renaud S.: A comparaison of the effects of dietary short and long chain saturated fatty acids on platelet functions, platelet phospholipids and blood coagulation in rats. *Lab. Invest.*, 1980; 43: 438-442.
  - 104 Jacotot B., Lasserre M. et Mendy F.: Effects of different diets rich in polyunsaturated fatty acids on plasma phospholipids in the human. *Prog. in Lipid. Research*, 1986; 25: 185-188.
  - 105 Renaud S., Godsey F., Dumont E. et al.: Influence of long term diet modification on platelet function and composition in Moselle farmers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980; 43: 136-150.
  - 106 Harold P.M., Kinsella J.E.: Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1986; 43: 566-598.
  - 107 Mattson F.H., Grundy S.M.: Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J. Lip. Res.*, 1985; 25: 194-202.

- 
- 108 Mensik R.P., Katan M.B.: Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high density lipoproteins in healthy men and women. *The Lancet*, 1987; 122-124.
  - 109 Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H. et al.: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad. Biol. Med.*, 1992; 13: 341-390.
  - 110 Steinbrecher U.P., Parthasarathy S., Leake D.S. et al.: Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984; 78: 3883-3887.
  - 111 Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E. et al.: Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 915-924.
  - 112 Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Waeg G. et al.: Biochemical, structural, and functional properties of oxidized low-density lipoprotein. *Chem. Res. Toxicol.*, 1990; 3: 77-92.
  - 113 Hoff H.F., O'Neil J.A.: Oxidation of LDL: role in atherogenesis. *Klin. Wochenschr.*, 1991; 69: 1032-1038.
  - 114 Hessler R.J., Morel W.M., Lewis L.J. et al.: Lipoprotein oxidation and lipoprotein-included cytotoxicity. *Arteriosclerosis*, 1983; 3: 215-222.
  - 115 Quinn M.T., Parthasarathy S., Fong L.G. et al.: Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987; 84: 2995-2998.
  - 116 Simon B.C., Cunningham L.D., Cohen R.A.: Oxidized low density lipoprotein cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery. *J. Clin. Invest.*, 1990; 86: 75-79.
  - 117 Meade T.W. et al.: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*, 1986: 533-537.
  - 118 Thaulow E. et al.: Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular health in apparently healthy men. *Circulation*, 1991; 84: 613-617.
  - 119 Wilhelmsen L. et al.: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1984; 311: 501-505.
  - 120 Kannel W.B.: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *J. Am. Med. Association*, 1987; 258: 1183-1186.
  - 121 Elwood P.C., Renaud S., Sharp D.S. et al.: Ischaemic heart disease and platelet aggregation: the Caerphilly collaborative heart disease study. *Circulation*, 1991; 83: 38-44.

- 
- 122 Lands W.E.M., Zakhari S.: Alcohol and cardio-vascular disease. *Alcohol Health Res. World*, 1990; 14: 304-312.
  - 123 Kasper E.K., Agema W.R.P., Hutchins G.M. et al.: The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J. Am. College of Cardiology*, 1994; 23: 586-590.
  - 124 Ettinger P.O., Wu C.F., Dela Cruz C. et al.: Arrhythmias and the holiday heart: Alcohol associated cardiac rhythm disorders. *Am. Heart J.*, 1978; 95: 555-561.
  - 125 Altura B.M., Altura B.T.: Cardiovascular functions in alcoholism and after acute administration of alcohol: Heart and blood vessels. In: Goedde H.W., Agarwal D.P., eds. *Alcoholism: Biomedical and Genetic Aspects*. New York: Pergamon Press, 1989: 167-215.
  - 126 Gillet C., Juilliere Y., Pirolet P. et al.: Alcohol consumption and biological markers for alcoholism in idiopathic dilated cardiomyopathy: a case-controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 1992; 27: 353-358.
  - 127 Diamond I.: Alcoholic myopathy and cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 458-459.
  - 128 Fernandez-Sola J., Estruch R., Grau J.M. et al.: The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 120: 529-536.
  - 129 Regan T.J.: Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA*, 1990; 264: 377-381.
  - 130 Wang R., Mallon J., Alterman A.I. et al.: Alcohol and dilated cardiomyopathy: Incidence and correlation with clinical outcome. *J. Subst. Abuse. Treat.*, 1987; 4: 209-213.
  - 131 Urbano-Marquez A., Estruch R., Navaroo-Lopez F. et al.: The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 409-415.
  - 132 Davidson D.M.: Cardiovascular effects of alcohol. *West. J. Med.*, 1989; 151: 430-439.
  - 133 Rubin E., Urbano-Marquez A.: Alcoholic Cardiomyopathy. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1994; vol. 18, n° 1: 111-114.
  - 134 Urbano-Marquez A., Estruch R., Fernandez-sola J. et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *J.A.M.A.* 1995; 274: 149-154
  - 135 Blanc M.H.: Alcool et mortalité. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1995; 115: 905-914.
  - 136 Thomas A.P., Sass E.J., Tun-Kirchmann T.T. et al.: Ethanol inhibits electrically induced calcium transients in isolated rat cardiac myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1989; 21: 555-565.

- 
- 137 Sohal R.S., Marzabadi M.R., Brunk U.T.: Effect of ethanol on lipofuscin accumulation in cultured rat cardiac myocytes. *Free Radic. Biol. Med.*, 1989; 7: 611-616.
  - 138 Lange L.G., Kinnunen P.M.: Cardiovascular effects of alcohol. *Adv. Alcohol Subst. Abuse*, 1987; 6: 47-52.
  - 139 Rubin E., Doria J.: Alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol Health Res. World*, 1990; 14: 277-284.
  - 140 Cohen E.J., Klatsky A.L., Armstrong M.A.: Alcohol use and supraventricular arrhythmia. *Am. J. Cardiol.*, 1988; 62: 971-973.
  - 141 Koskinen P., Kupari M., Leinonen H. et al.: Alcohol and new onset atrial fibrillation: A case-control study of a current series. *Br. Heart J.*, 1987; 57: 468-473.
  - 142 Rich E.C., Siebold C., Campion B.: Alcohol-related acute atrial fibrillation: A case-control study and review of 40 patients. *Arch. Intern. Med.*, 1985; 145: 830-833.
  - 143 Beard C.M., Griffin M.R., Offord K.P. et al.: Risk factors for sudden unexpected cardiac death in young women in Rochester, Minnesota, 1960-1974. *Mayo. Clin. Proc.*, 1986; 61: 186-191.
  - 144 Suhonen O., Aromaa A., Reunanen A. et al.: Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men. *Acta Med. Scand.*, 1987; 221: 335-341.
  - 145 Klatsky A.L.: Alcohol and Hypertension. *Clinica Chimica Acta*, 1996; 246: 91-105.
  - 146 Klatsky A.L.: Alcohol, coronary disease and hypertension. *Annu. Rev. Med.* 1996; 47: 149-160.
  - 147 Mac Mahon S.: Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension*, 1987; 9: 111-121.
  - 148 Miller N.S., Gold M.S.: The diagnosis and treatment of alcohol dependence. *N. J. Med.*, 1987; 84: 873-879.
  - 149 Wallace R., Lynch C.F., Pomrehn P.R. et al.: Alcohol and hypertension: epidemiologic and experimental consideration. *Circulation*, 1981; 64 (suppl. III): 41-47.
  - 150 Beilin L.J., Puddey I.B.: Alcohol and hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A, Theory and Practice (NY)*, 1992; 14: 119-138.
  - 151 Marmot M.G., Elliot P., Shipley M.J. et al.: Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *British Medical Journal*, 1994; 308: 1263-1267.
  - 152 Takashima Y., Kokaze A., Iwase Y., Okada E., Ishikawa M., Ikeda C., Tolizawa I., et al. Drinking habit as a base for blood pressure elevation -

- difference in epidemiological significance by beverage type- Appl. Human. Sci. 1997, 16: 47-53
- 153 Bulpitt C., Shopley M.J.: Semmence A. The contribution of a moderate intake of alcohol to presence of hypertension. *J. Hypertension*, 1987; 5: 85-91.
- 154 Dyer A.R., Stamler J., Paul O. et al.: Alcohol consumption, cardiovascular risk factors, and mortality in two Chicago Epidemiologic Studies. *Circulation*, 1977; 56: 1067-1074.
- 155 Klatsky A.L., Friedmann G.D., Armstrong M.A.: The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation*, 1986; 73: 628-636.
- 156 Gillman M.W., Cook N.R., Evans D.A. et al.: Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension*, 1995; vol. 25, n° 5: 1106-1110.
- 157 Gordon T., Kannel W.B.: Drinking and its relation to smoking, BP, blood lipids and uric acid. *Arch. Intern. Med.*, 1983; 143: 1366-1374.
- 158 Rabbia F., Veglio F., Russo R. et al.: Role of alcoholic beverages in essential hypertensive patients. *Alcohol & Alcoholism*, 1995; vol. 30, n° 4: 433-439.
- 159 Nevill A.M. Holder R.L., Fentem P.H., Rayson M., Marshall T., Cooke C., Tuxworth W. Modelling the association of BMI, physical activity and diet with arterial blood pressure: some results from Allied Dunbar National Fitness Survey. *Annals of Human Biology* 1997; 24: 229-247
- 160 Arkwright P.D., Beilin L.J., Rouse I. et al.: Effects of alcohol use and other aspects of lifestyle on blood pressure levels and prevalence of hypertension in a working population. *Circulation*, 1982; 66: 60-66.
- 161 Moore R.D., Levine D., Southard J. et al.: Maryland Hypertension Survey. *Am. J. Hypertension*, 1990; 3: 1-7.
- 162 Klatsky A.L., Friedmann G.D., Abraham B.S. et al.: Alcohol consumption and blood pressure: Kaiser Permanente multiphasic health examination data. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 296: 1194-2000.
- 163 Criqui M. et al.: Alcohol consumption and blood pressure: The lipid research clinics prevalence study. *Hypertension*, 1981; 3: 557-565.
- 164 Witteman J., Willett W., Stampfer M. et al.: A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation*, 1989; 80: 1320-1327.
- 165 Zakhari S.: Vulnerability to cardiac disease. In: *Galanter M., ed. Recent Developments in Alcoholism.*, Vol. 9, New York: Plenum Press, 1991: 225-262.
- 166 Marmot M.: Alcohol and coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, 1984; 13: 160-167.

- 
- 167 Kannel W.B.: Alcohol and cardiovascular disease. *Proc. Nutr. Soc.*, 1988; 47: 99-110.
  - 168 Rimm E.B., Klatsky A., Grobbee D. et al.: Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ*, 1996; 312: 731-736.
  - 169 Shaper A.G., Walker M., Wannamethee G.: Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet*, 1988; ii: 1267-1273.
  - 170 Coate D.: Moderate drinking and coronary heart disease mortality: Evidence from NHANES I and the NHANES I follow up. *Am. J. Public Health*, 1993; 83: 888-890.
  - 171 Edwards G., Anderson P., Babor T.F. et al.: Alcohol policy and the public good. *Oxford University Press Inc.*, New York, 1994.
  - 172 Norton R., Batey R., Dwyer T. et al.: Alcohol consumption and the risk of alcohol cirrhosis in women. *BMJ*, 1987; 295: 80-82.
  - 173 Saunders J.B., Davis M., Williams R.: Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *BMJ*, 1981; 282: 1140-1143.
  - 174 Klatsky A.L., Friedman G.D., Siegelau A.B.: Alcohol consumption before myocardial infarction: results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.*, 1974; 81: 294-301.
  - 175 Stason W.B., Neff R.K., Miettinen O.S. et al.: Alcohol consumption and nonfatal myocardial infarction. *Am. J. Epidemiol.*, 1976; 104: 603-608.
  - 176 Hennekens C.H., Willett W., Rosner B. et al.: Effects of beer, wine, and liquor in coronary deaths. *JAMA*, 1979; 242: 1973-1974.
  - 177 Petitti D.B., Wingerd J., Pellegrin F. et al.: Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA*, 1979; 242: 1150-1154.
  - 178 Ramsay L.E.: Alcohol and myocardial infarction in hypertensive men. *Am. Heart J.*, 1979; 98: 402-403.
  - 179 Klatsky A., Friedman G.D., Siegelau A.B.: Alcohol and mortality: a ten year Kaiser-Permanente experience. *Ann. Intern. Med.*, 1981; 95: 139-145.
  - 180 Marmot M.G., Rose G., Shipley M.J. et al.: Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet*, 1981; i: 580-583.
  - 181 Rosenberg L., Slone D., Shapiro S. et al.: Alcoholic beverages and myocardial infarction in young women. *Am. J. Publ. Health*, 1981; 71: 82-85.
  - 182 Ross R.F., Paganini-Hill A., Mack T.M. et al.: Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 1981; i: 858-860.
  - 183 Gordon T., Kannel W.B.: Drinking habits and cardiovascular disease: The Framingham Study. *Am. Heart J.*, 1983; 105: 667-673.
- 
-

- 
- 184 Colditz G.A., Branch L.G., Lipnick R.J. et al.: Moderate alcohol and decreased cardiovascular mortality in an elderly cohort. *Am. Heart J.*, 1985; 109: 886-889.
- 185 Gordon T., Doyle J.T.: Drinking and mortality. The Albany Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1987; 125: 263-270.
- 186 Kono S., Ikeda M., Tokudome S. et al.: Alcohol and mortality: a cohort study of male Japanese physicians. *Intern. J. Epidemiol.*, 1986; 15: 527-532.
- 187 Siscovick D.S., Weiss N.S., Fox N.: Moderate alcohol consumption and primary cardiac arrest. *Am. J. Epidemiol.*, 1986; 123: 499-503.
- 188 Camacho T.C., Kaplan G.A., Cohen R.D.: Alcohol consumption and mortality in Alameda County. *J. Chron. Dis.*, 1987; 40: 229-236.
- 189 Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. et al.: A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319: 267-273.
- 190 Boffetta P., Garfinkel L.: Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology*, 1990; 1: 342-348.
- 191 Klatsky A.L., Armstrong M.A., Friedmann G.D.: Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am. J. Cardiol.*, 1990; 66: 1237-1242.
- 192 Miller G.J., Beckles G.L.A., Maude G.H. et al.: Alcohol consumption: Protection against coronary heart disease and risks to health. *Int. J. Epidemiol.*, 1990; 19: 923-930.
- 193 Jackson R., Scragg R., Beaglehole R.: Alcohol consumption and risk of coronary heart disease. *BMJ*, 1991; 303: 211-216.
- 194 Kono S., Handa K., Kawano J. et al.: Alcohol intake and nonfatal acute myocardial infarction in Japan. *Am. J. Cardiol.*, 1991; 68: 1011-1014.
- 195 Rimm E.B., Giovannucci E.L., Willett W.C. et al.: Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*, 1991; 338: 464-468.
- 196 Farchi G., Fidanza F., Mariotti S. et al.: Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the seven countries study. *Int. J. Epidemiol.*, 1992; 21: 74-81.
- 197 Bianchi C., Negri E., La Vecchia C. et al.: Alcohol consumption and the risk of acute myocardial infarction in women. *J. Epid. Comm. Health*, 1993; 47: 308-311.
- 198 Doll R., Peto R., Hall E. et al.: Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years observations on male British doctors. *BMJ*, 1994; 309: 911-918.

- 
- 199 Woodward M.: Alcohol consumption, diet, coronary risk factors, and prevalent coronary heart disease in men and women in the Scottish heart health study. *J. Epid. Comm. Health*, 1995, 49: 354-362.
- 200 Camargo C., Hennekens C.H., Gaziano J.M., Glynn.R.J., Manson J.E., Stampfer M.J. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in U.S. male physicians. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 79-85
- 201 Camargo C., Stampfer, Glynn.R.J., Grodstein F., Gaziano J.M., Manson J.E., Buring J.E., M.J.Hennekens C.H. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Annals Intern. Med.* 1997; 126: 372-375
- 202 Camargo C., Stampfer, Glynn.R.J, Gaziano J.M., Manson J.E., Goldhaber S.Z., M.J.Hennekens C.H. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in U.S. male physicians. *Circulation.* 1997; 95: 577-580.
- 203 Yuan J.M., Ross R.K., Gao Y.T., Henderson B.E., Yu M.C. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *B. M. J.* 1997; 314: 18-23.
- 204 Keil U., Chambless L.E., Döring A., Filipiak B., Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997; 8: 150-156.
- 205 Thun M.J., Peto R., Lopez A.D., Monaco J.H., Henley S.J., Heath C.W., Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle aged and elderly U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1705-1714.
- 206 Marmot M., Brunner E.: Alcohol and cardiovascular disease: The status of the U-shaped curve. *BMJ*, 1991; 303: 565-568.
- 207 Camargo C.A., Hennekens C.H., Gaziano J.M. et al.: Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 79-85.
- 208 Renaud S., Criqui M.H., Farchi G. et al.: Alcohol drinking and coronary heart disease. In: *Abel E.L., Agarwal D.P., Algra A. et al.: Health issues related to alcohol consumption. International Life Sciences Institute, Ed: Paulus M. Verschuren, 1993.*
- 209 Manson J.E., Tosteson H., Ridker P.M. et al.: The primary prevention of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 1406-1416.
- 210 Donahue R.P., Abbott R.D., Reed D.M. et al.: Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Study. *JAMA*, 1986; 255: 2311-2314.
- 211 Omae T., Ueda K.: Risk-factors of cerebral stroke in Japan. Prospective epidemiological study in Hisayama community. In Katsuki S., Tsubaki T., Toyokura Y. (eds); *Proceeding of the 12th world congress of neurology, Kyoto, Japan. Excerpta Medica, Amsterdam, 1982; 119-135*
-

- 
- 212 Klatsky A., Armstrong M., Friedmann G.: Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke*, 1989; 20: 741-746.
- 213 Palomaki H., Kaste M.: Regular light to moderate intake of alcohol and the risk of ischaemic stroke. *Stroke*, 1993; 24: 1828-1831.
- 214 Jamrozik K., Phil D., Broadhurst J. et al.: The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke*, 1994; 25: 51-59.
- 215 van Gijn J., Stampfer M.J., Wolfe C. et al.: The association between alcohol and stroke. In: *Abel E.L., Agarwal D.P., Algra A. et al.: Health issues related to alcohol consumption. International Life Sciences Institute, Ed: Paulus M. Verschuren, 1993.*
- 216 Steinberg D., Pearson T.A., Kuller L.H.: Alcohol and Atherosclerosis. *Ann. Int. Med.*, 1991; 114: 967-976.
- 217 Kagan A., Katsuhiko Y., Rhoads G.G. et al.: Alcohol and cardiovascular disease: the Hawaiian experience. *Circulation*, 1981; 64 (suppl. III): 27-31.
- 218 Gill J.S., Zezulka A.V., Shipley M.J. et al.: Stroke and alcohol consumption. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 1041-1046.
- 219 Castelli W.P., Gordon T., Hjortland M.C. et al.: Alcohol and blood lipids. *Lancet*, 1977; 2: 153-155.
- 220 Fraser G.E., Anderson J.T., Foster N. et al.: The effect of alcohol on serum high density lipoprotein (HDL). *Atherosclerosis*, 1983; 46: 275-286.
- 221 Thornton J., Symes C., Heaton K.: Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and rises HDL cholesterol. *Lancet*, 1983; 1: 819-821.
- 222 Oosthuizen W., van der Merwe A.M., Kotze J.P. et al.: Alcohol consumption and its relationship with risk factors for coronary heart disease in white South Africans: The VIGHOR Study. *S. Afr. J. Food Sci. Nutr.*, 1996; 8: 39-43.
- 223 Miller N.E., Hammett F., Saltissi S., Rao S., Van Zeller H., Coltard J. Lewis B. Relation of angiographically defined coronary heart disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Br. Med. J.* 1981, 282: 1741-1744.
- 224 Gaziano J.M., Buring J.E.: Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions and decreased risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 1829-1834.
- 225 Contaldo F., D'Arrigo E., Carandente V. et al.: Short-term effects of moderate alcohol consumption on lipid metabolism and energy balance in normal men. *Metabolism*, 1989; 38: 166-171.
- 226 Taskinen M.R., Nikkilä E.A., Välimäki M. et al.: Alcohol-induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism. *Am. Heart. J.*, 1987; 113: 458-464.

- 
- 227 Haskell W.L., Camargo C., Williams P.T. et al.: The effect of cessation and resumption of moderate alcohol intake on serum high-density-lipoprotein subfractions. *N. Engl. J. Med.*, 1984; 310: 805-810.
- 228 Hagiage M., Marti C., Rigaud D. et al.: Effect of a moderate alcohol intake on the lipoproteins of normotriglyceridemic obese subjects compared with normoponderal controls. *Metabolism.*, 1992; 41: 856-861.
- 229 Camargo C.A., Williams P.T., Vranizan K.M. et al.: The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoproteins AI and AII. A controlled study. *JAMA*, 1985; 253: 2854-2857.
- 230 Branchi A., Rovellini A., Tomella C., Sciarada L., Torri A., Molgora M., Sommariva D. Association of alcohol consumption with HDL subpopulations defined by apolipoprotein A-I and apolipoprotein A-II content. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997; 51: 362-365
- 231 Suzukawa M., Ishikawa T., Yoshida H., et al. Effects of alcohol consumption on antioxidant content and susceptibility of Low-Density-Lipoprotein to oxidative modification. *J. Am. College of Nutr.* 1994; 13: 237-242
- 232 Masarei J.R.L., Puddey I.B., Rouse I.L. et al.: Effects of alcohol consumption on serum lipoprotein. Lipid and apolipoprotein concentrations. Results from an intervention study in healthy subjects. *Atherosclerosis*, 1986; 60: 79-87.
- 233 Hein H.O., Suadicani P., Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen male study. *B. M. J.* 1996; 312: 736-741
- 234 Paunio M., Virtamo J., Gref C.G., Heinonen O.P. Serum high density lipoprotein cholesterol, alcohol, and coronary mortality in male smokers. *B. M. J.* 1996; 312: 1200-1203
- 235 Enas A.E. Alcohol and cardiovascular mortality in U.S. physicians: Is there a modifier effect by low-density lipoprotein? *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1769-1770
- 236 Langer R.D., Criqui M.H., Reed D.M.: Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation*, 1992; 85: 910-915.
- 237 Suh I., Shaten B.J., Cutler J.A. et al.: Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol: the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann. Intern. Med.*, 1992; 116: 881-887.
- 238 Jackson R., Scragg R., Beaglehole R.: Does recent alcohol consumption reduce the risk of acute myocardial infarction and coronary death in regular drinkers? *Am. J. Epidemiol.*, 1992; 136: 819-824.
-

- 
- 239 Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J. et al.: Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA*, 1994; 272: 929-933.
- 240 Laug W.E.: Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. *JAMA*, 1983; 250: 772-776.
- 241 Hendriks H.F.J., Veenstra J., Velthuis-te Wierik E.J.M. et al.: Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ*, 1994; 308: 1003-1006.
- 242 Smokovitis A., Kokolis N., Ploumis T.: Enhancement of plasminogen activator activity in the gastric wall after chronic ethanol consumption. *Alcohol*, 1991; 8: 17-20.
- 243 Sumi H., Hamada H., Tsushima H. et al.: Urokinase-like plasminogen activator increased in plasma after alcohol drinking. *Alcohol Alcohol.*, 1988; 23: 33-43.
- 244 Pikaar N.A., Wedel M., van der Beek E.J. et al.: Effects of moderate alcohol consumption on platelet aggregation, fibrinolysis, and blood lipids. *Metabolism.*, 1987; vol. 36, n° 6: 538-543.
- 245 Barboriak J.J.: Alcohol, lipids and heart disease. *Alcohol*, 1984; 1: 341-345.
- 246 Meade T.W., Chakrabarti R., Haines A.P. et al.: Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br. Med. J.*, 1979; 1: 153-156.
- 247 Davis J.W., Phillips P.E.: The effect of ethanol on human platelet aggregation in vitro. *Atherosclerosis*, 1970; 11: 473-477.
- 248 Haut M.J., Cowan D.H.: The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. *Am. J. Med.*, 1974; 56: 22-33.
- 249 Fenn C.G., Littleton J.M.: Inhibition of platelet aggregation by ethanol in vitro shows specificity for aggregating agent used and is influenced by platelet lipid composition. *Thromb. Haemost.*, 1982; 48: 49-53.
- 250 Benistant C., Rubin R.: Ethanol inhibits thrombin-induced secretion by human platelets at a site distinct from phospholipase C or protein kinase C. *Biochem. J.*, 1990; 269: 489.
- 251 Mikhailidis D.P., Barradas M.A., Jeremy J.Y.: The effect of ethanol on platelet function and vascular prostanoids. *Alcohol*, 1990; 7: 171-180.
- 252 Rubin R.: Ethanol interferes with collagen-induced platelet activation by inhibition of arachidonic acid mobilization. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1989; 270: 99-113.
- 253 Renaud S., McGregor L., Martin J.L.: Influence of alcohol on platelet functions in relation to atherosclerosis. In: Pozza G. et al., eds. *Diet, diabetes and atherosclerosis*. New York: Raven Press, 1984: 177-187.
-

- 
- 254 Hillborn M., Kangasaho M., Kaste M. et al.: Acute ethanol ingestion increases platelet reactivity: is there a relationship to stroke? *Stroke*, 1985; 16: 19-23.
- 255 Fink R., Hutton R.A.: Changes in the blood platelets of alcoholics during alcohol withdrawal. *J. Clin. Pathol.*, 1983; 36: 337-340.
- 256 Renaud S., Beswick A.D., Fehily A.M. et al.: Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992; 55: 1012-1017.
- 257 Mehta P., Mehta J., Lawson D. et al.: Ethanol stimulates prostacyclin biosynthesis by human neutrophils and potentiates anti-platelet aggregatory effects of prostacyclin. *Thromb. Res.*, 1987; 48: 653-661.
- 258 Latta E.K., Packham M.A., DaCosta S.M. et al. Effects of chronic administration of ethanol on platelets from rabbits with diet-induced hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 1372-1377
- 259 Latta E.K., Packham M.A., Gross P.L. et al. Enhanced collagen-induced responses of platelets from rabbits with diet-induced hypercholesterolemia are due to increased sensitivity to TxA2. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 1979-1385
- 260 Rand M.L., Packham M.A., Kinlough-Rathbone R.L. et al.: Effects of ethanol on pathways of platelet aggregation in vitro. *Thromb. Haemost.*, 1988; 59: 383-387.
- 261 Cederbaum A.I.: Introduction: role of lipid peroxidation and oxidative stress in alcohol toxicity. *Free Radical Biol. Med.*, 1989; 7: 537-539.
- 262 Ciavatti M., Blache D., Renaud S.: Hormonal contraceptive increases plasma lipid peroxides in female rats. Relationship to platelet aggregation and lipid biosynthesis. *Arteriosclerosis*, 1989; 9: 84-89.
- 263 Ducimetière P., Richard L., Cambien F. et al.: Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparisons between Paris Prospective Study, Seven Countries and Pooling Project. *Lancet* 1, 1980: 1346-1350.
- 264 St.Leger A.S., Cochrane A.L., Moore F.: Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* i, 1979: 1017-1020.
- 265 Artaud-Wild S.M., Connor S.L., Sexton G. et al.: Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. *Circulation*, 1993; 88: 2771-2779.
- 266 Renaud S., Lorgèril M.: Wine, alcohol, platelets and the French Paradox for Coronary Heart Disease. *Lancet*, 1992; 339: 1523-1526.
- 267 Constant J. Alcohol, Ischemic Heart Disease, and the French Paradox. *Clin. Cardiol.* 1997,20: 420-424
-

- 
- 268 Marques-Vidal P., Ducimetière P., Evans A. Alcohol consumption and myocardial infarction. A Case-Control study in France and Northern Ireland. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 143: 1089-1093
- 269 Renaud S., Ruf J.C.: The French Paradox: Vegetables or Wine. *Circulation*, 1994; vol. 90, n° 6: 3118.
- 270 Hill A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proceedings of the royal society of Medicine* 1965; 58: 295-300
- 271 Sasco A.J., Riboli E. Introduction aux méthodes d'épidémiologie Nutritionnelle. *Dans Alimentation et Cancer: Evaluation des données scientifiques*, Riboli E., Declotre F. Collet-Ribbing C. ,Edition lavoisier 1996 81-97
- 272 La Porte R.E., Cresanta J.L., Kuller L.H.: The relationship of alcohol consumption to atherosclerotic heart disease. *Prev. Med.*, 1980; 9: 22-40.
- 273 Werth J.: A little wine for thy heart's sake (letter). *Lancet*, 1980; ii: 1141.
- 274 Schmidt W., Popham R.E.: Alcohol consumption and ischemic heart disease: some evidence from population studies. *Br. J. Add.*, 1981; 76: 407-417.
- 275 Nanji A.A.: Alcohol and ischemic heart disease: wine, beer or both? *Int. J. Cardiol.*, 1985; 8: 487-489.
- 276 Nanji A.A., French S.W.: Alcoholic beverages and coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 1986; 60: 197-198.
- 277 Hegsted D.M., Ausman L.M.: Diet, alcohol and coronary heart disease in men. *J. Nutr.*, 1988; 118: 1184-1189.
- 278 Criqui M.H., Ringel B.L.: Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet*, 1994; 344: 1719-1723.
- 279 Messner T., Petersson B.: Alcohol consumption and ischemic heart disease mortality in Sweden. *Scand. J. Soc. Med.*, 1996; vol. 24, n° 2: 107-113.
- 280 Kozararevic D.J., McGee D., Vojvodic N. et al.: Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality: The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *Lancet*, 1980; 1: 613-616.
- 281 Kaufmann D.W., Rosenberg L., Helmrich S.P.: Alcoholic beverages and myocardial infarction in young men. *Am. J. Epidemiol.*, 1985; 121: 548-554.
- 282 Friedmann L.A., Kimball A.W.: Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am. J. Epidemiol.*, 1986; 124: 481-489.
- 283 Gronbaek M., Deis A., Sorensen T.I.A. et al.: Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ*, 1995; 310: 1165-1169.
- 284 Klatsky A.L., Armstrong M.A., Friedman G.D. Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalisation. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 416-420

- 
- 285 Renaud S., Gueguen R., Schenker J., d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle aged men from Eastern France. *Epidemiology* 1998; 9: 184-188
- 286 Harborne J.B. (ed.) The flavonoids. Advances in Research since 1986 *Chapman et Hall; London 1993 652p*
- 287 Knekt P., Järvinen R., Reunanen A. et al.: Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ*, 1996; 312: 478-481.
- 288 Hertog M.G., Feskens E.J.M., Hollman P.C.H. et al.: Dietary antioxidant flavonoides and risk of coronary artery disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*, 1993; 342: 1007-1011.
- 289 Hertog M.G., Kromhout D., Aravanis C. et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 381-386
- 290 Rimm E.R., Katan M.B., Ascherio A., Stampfer M., Willett W. Relation between intake of flavonols and risk of coronary heart disease in male health professionals. *Ann. Intern. Med.* 1996, 125: 384-389
- 291 Hertog M.G., Feskens E.J.M., Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *The Lancet* 1997, 349: 699
- 292 Ramanathan L., Das N.P.: Studies on the control of lipid oxidation in ground fish by some polyphenolic natural products. *J. Agric. Food. Chem.*, 1992; 40: 17-21.
- 293 Das N.P., Ratty A.K.: Effects of flavonoids on induced non-enzymic lipid peroxidation. In: *Plant flavonoid in biology and medicine: biochemical, pharmacological and structure-activity relationships*. Eds. Cody V., Middleton E., Harborne J.B., New York, 1986: 243-247.
- 294 Negre-Salvayre A., Salvayre R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized LDL on lymphoid cell lines. *Free Radical Biology & Medicine*. 1992; 12: 101-106
- 295 Yuting C., Rongliang Z., Zhongjian J. et al. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radical Biol. & Med.* 1990; 9: 19-21
- 296 Osawa T., Ide A., Su J.D. et al.: Inhibition of lipid peroxidation by ellagic acid. *J. Agric. Food Chem.*, 1987; 35: 808-812.
- 297 Steinberg D. Lipoproteins and atherosclerosis: Some unanswered questions. *Am. Heart J.* 1987; 113: 626-632
- 298 Palinski W., Rosenfeld M.E. Yla-Herttuala S. et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989; 86: 1372-1376
- 299 Esterbauer H., Puhl H., Dieber-Rotheneder M. et al.: Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann. Med.*, 1991; 23: 573-581.
-

- 
- 300 De Whalley C.V., Rankin S.M., Hoult R.S. et al.: Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 1990; 39: 1743-1750.
- 301 Mangiapane H., Thomson J., Salter A. et al.: The inhibition of the oxidation of low density lipoprotein by (+) catechin, a naturally occurring flavonoid. *Biochem. Pharmacol.*, 1992; 43: 445-450.
- 302 Formica J.V., Regelson W.: Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd. Chem. Toxic.*, 1995; vol. 33, n° 12: 1061-1080.
- 303 Teissedre P.L., Frankel E.N., Waterhouse A.L. et al.: Inhibition of in vitro human LDL oxidation by phenolic antioxidants from grapes and wines. *J. Sci. Food. Agric.*, 1996; 70: 55-61.
- 304 Campos A.M., Lissi E.A., Depto P.D.: Total antioxidant potential of Chilean wines. *Nutrition Research*, 1996; vol. 16, n° 3: 385-389.
- 305 Frankel E.N., Kanner J., German J.B. et al.: Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet*, 1993; 341: 454-457.
- 306 Frankel E.N., Waterhouse A.L., Kinsella J.E.: Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *The Lancet*, 1993; vol. 341, n° 24: 1103-1104.
- 307 Fuhrmann B., Lavy A., Aviram M.: Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995; 61: 549-554.
- 308 Kondo K., Matsumoto A., Kurata H. et al.: Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *The Lancet*, 1994; vol. 344, n° 22: 1152.
- 309 Miller N.J., Rice-Evans C.A.: Antioxidant activity of resveratrol in red wine. *Clinical Chemistry*, 1995; vol. 41, n° 12: 1789.
- 310 Vinson J.A., Hontz B.A.: Phenol antioxidant index: Comparative antioxidant effectiveness of red and white wines. *J. Agric. Food Chem.*, 1995; 43: 401-403.
- 311 Rimm E.B., Stampfer M.J., Ascherio A. et al. Vitamin E consumption and the risk of cardiovascular heart disease in men. *New Engl. J. Med.* 1993; 328: 1450-1456
- 312 Stephens N.G. Parsons A., Schofield P.M. et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786
- 313 Janero D.R. Therapeutic potential of vitamin E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis. *Free Radical Biol. & Med.* 1991; 11: 129-144
- 314 Carbonneau M.A., Léger C.L., Monnier L., Bonnet C., Michel F., Fouret G., Dedieu F., Descomps B. Supplementation with wine phenolic compounds increases the antioxidant capacity of plasma and vitamin E of low density

- lipoprotein without changing the lipoprotein Cu<sup>2+</sup> oxidizability: Possible explanation by phenolic location. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997; 51: 682-690
- 315 Frankel E.N., Waterhouse A.L., Teissedre P.L.: Principal phenolic phytochemicals in selected california wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. *J. Agric. Food Chem.*, 1995; vol. 43, n° 4: 890-894.
- 316 Teissedre P.L., Waterhouse A.L., Frankel E.N.: Principal phenolic phytochemicals in french syrah and grenache rhone wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low density lipoproteins. *J. Intern. Scie. de la Vigne et du Vin*, 1995; 29, n° 4: 205-212.
- 317 Maxwell S., Cruickshank A., Thorpe G.: Red wine and antioxidant activity in serum. *The Lancet*, 1994; vol. 344, n° 16: 193-194.
- 318 Struck M., Watkins T., Tomeo A. et al.: Effect of red and white wine on serum lipids, platelet aggregation, oxidation products and antioxidants: a preliminary report. *Nutrition Research*, 1994; vol. 14, n° 12: 1811-1819.
- 319 Whitehead T.P., Robinson D., Allaway S. et al.: Effects of red wine ingestion on the Antioxidant capacity of serum. *Clinical Chemistry*, 1995; vol. 41, n° 1: 32-35.
- 320 Fitzpatrick D.F., Hirschfield S.L., Coffey R.G.: Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: H774-H778.
- 321 Andriabeloson E., Kleschyov A., Muller B., Beretz A., Stoclet J.C., Andriantsitohaina R. Nitric oxide production and endothelium dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 120: 1053-1058
- 322 Mower R.L., Landolfi R., Steiner M.: Inhibition in vitro of platelet aggregation and arachidonic acid metabolism by flavone. *Biochem. Pharmacol.*, 1984; 33: 357-363.
- 323 Seigneur M., Bonnet J., Dorian B. et al.: Effect of the consumption of alcohol, white wine, and red wine on platelet function and serum lipids. *J. of Applied Cardiology.*, 1990; 5: 215-222.
- 324 Ruf J.C., Berger J.L., Renaud S.: Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rat: relation to tannins and lipid peroxidation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1995; vol. 15, n° 1: 140-144.
- 325 Goldberg D.M.: Does wine work? *Clin. Chem.*, 1995; 41 (1): 14-16.
- 326 Polette A., Lemaitre D., Lagarde M., Vericel E. N-3 Acid-induced lipid peroxidation in human platelets is prevented by catechins *Thromb. Haemos.* 1996, 75: 945-949

- 
- 327 Bertelli A.A.E., Giovannini L., Giannessi D. et al.: Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol. *Int. J. Tiss. React.*, 1995; XVII (1): 1-3.
- 328 Anton R., Beretz A. Les flavonoïdes: médicaments antithrombotiques ou nutriments ?. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1990; 174: 709-717.
- 329 Van Tol A., Groener J.E.M., Scheek L.M. et al.: Induction of net mass lipid transfer reactions in plasma by wine consumption with dinner. *Eur. J. Clinical Invest.*, 1995; 25: 390-395.
- 330 Middleton E., Kandaswami C.: Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Biochem. Pharmacol.*, 1992; 43: 1167-1179.
- 331 Demrow H.S., Slane P.R., Folts J.D.: Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation*, 1995; 91: 1182-1188.
- 332 Pellegrini N., Pareti F.I., Brusamolino, Simonetti P. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996; 50: 209-213
- 333 Peterson B.: Analysis of the role of alcohol in mortality, particularly sudden unwitnessed death, in middle-aged men in Malmö, Sweden. *Alcohol Alcohol.*, 1988; 23: 259-263.
- 334 Hillbom M.E.: What supports the role of alcohol as a risk factor for stroke? *Acta Med. Scand.*, 1987; 717 (suppl.): 93-106.
- 335 Orgogozo J.M., Dartigues J.F., Renaud S.: Vin, alcool et accidents vasculaires cérébraux: données épidémiologiques. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 1996; 8: 541-549.
- 336 Beretz A., Cazenave J.P., Anton R.: Inhibition of aggregation and secretion of human platelets by quercetin and other flavonoids: structure-activity relationships. *Agents Actions*, 1982; 12: 382-387.
- 337 Gryglewski R.J., Korbut R., Robak J. et al.: On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem. Pharmacol.*, 1987; 36: 317-322.
- 338 Tzeng S.H., Ko W.C., Ko F.N. et al.: Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb. Res.*, 1991; 64: 91-100.
- 339 Kimura Y., Okuda H., Arichi S.: Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leucocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1985; 834: 275-278.
- 340 Lavy A., Fuhrmann B., Markel A. et al.: Effect of dietary supplementation of red or white wine on human blood chemistry, hematology and coagulation: favorable effect of red wine on plasma high-density lipoprotein. *Ann. Nutr. Metab.*, 1994; 38: 287-294.
- 341 Sharpe P.C., McGrath L.T., McClean E. et al.: Effect of red wine consumption on lipoprotein (a) and other risk factors for atherosclerosis. *Q. J. Med.*, 1995; 88: 101-108.
-

- 
- 342 Delarue J., Husson M., Schellenberg F. et al.: Serum Lipoprotein (a) (Lp(a)) in alcoholic men: effect of withdrawal. *Alcohol*, 1996; vol. 13, n° 3: 309-314.
- 343 Murai A., Miyhara T., Fujimoto M. et al.: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis*, 1986; 59: 199-204.
- 344 Scott J.: Lipoprotein (a). *Br. Med. J.*, 1991; 303: 663-664.
- 345 Parra H.J., Arveiler D., Evans A.E. et al.: A case-control study of lipoprotein particles in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. The ECTIM study. *Arterioscler. Thromb.*, 1992; 12: 701-707.
- 346 Hawks D. A review of current guidelines on moderate drinking for individual consumers. Paper presented to International Symposium on Moderate Drinking on Health. Toronto. 1993.
- 347 OMS/WHO Scientific group on cardiovascular disease risk factors: Cardiovascular disease risk factors: New areas for research. *Genève*, 1994; *Technical Report Series n° 841*.

## 9. Glossaire

**Accident vasculaire cérébral** : Destruction des structures nerveuses résultant de l'obstruction (thrombose) d'une artère cérébrale ou de sa rupture (hémorragie).

**Acide gras** : Substances composées d'une chaîne carbonée hydrophobe et d'un radical acide hydrophile. Leurs propriétés sont très différentes selon la longueur de la chaîne carbonée et la présence ou non de double liaison. S'ils n'ont pas de double liaison, ce sont des saturés. S'ils possèdent une double liaison, ce sont des mono-insaturés. S'ils en possèdent plusieurs, ce sont des acides gras polyinsaturés.

**Agrégation plaquettaire** : Phénomène caractérisé par l'accolement des plaquettes entre elles par suite de l'effet de substances telles que le collagène, l'ADP, l'adrénaline ou la thrombine. On reproduit ce phénomène dans des appareils appelés agrégomètres en ajoutant les substances précédents à une suspension de plaquettes sanguines.

**Angine de poitrine ou angor** : douleur angoissante dans la poitrine déclenchée par l'effort (la marche, spécialement au froid) ou l'émotion. Elle résulte d'une insuffisance d'apport sanguin aux cellules cardiaques résultant du rétrécissement de la lumière des artères coronaires par l'athérosclérose (angor stable).

**Artères coronaires** : Artères du coeur.

**Arythmie** : Irrégularité du rythme cardiaque dont les implications sont plus ou moins graves selon le type.

**Athérome** : lésion de la paroi artérielle caractérisée par un dépôt d'une bouillie jaunâtre faite de débris cellulaires et de cristaux de cholestérol. L'Athérosclérose correspond à la maladie de l'artère causée par cet athérome.

**Athérosclérose** : Voir Athérome.

**Cardiopathie ischémique** : ensemble des maladies cardiaques induites par une ischémie (voir ce terme) du myocarde.

**Cardio-vasculaire** : Qualifie tout ce qui concerne le coeur et les vaisseaux.

**Cholestérol** : Stérol synthétisé par le foie et d'autres tissus; précurseur des hormones stéroïdes et des acides biliaires. Le cholestérol constitue la principale substance qui s'accumule dans les artères pour causer l'athérosclérose. Etant insoluble, le cholestérol, pour son transport dans l'organisme, a besoin de protéines avec lesquelles il constitue les lipoprotéines, différenciées selon leur densité. en bref, on distingue les lipoprotéines de basse densité (LDL) et celles de haute densité (HDL).

**Cholestérol-HDL** : Cholestérol transporté par des lipoprotéines de haute densité communément appelé "bon cholestérol" parce qu'il est associé avec des effets protecteurs pour la maladie coronarienne.

**Cholestérolémie** : taux de cholestérol mesuré dans le sang. Les chiffres sont usuellement exprimés en grammes (de cholestérol circulant) par litre (de sang). (g/l).

**Coronaire, artères coronaires** : artères responsables de l'irrigation (c'est-à-dire de l'apport en oxygène) du muscle cardiaque.

**Etudes prospectives** : Etudes de populations qui observent leur évolution (morbidité, mortalité) avec le temps, sur des périodes définies (par exemple de cinq ans) en fonction de différents facteurs (habitudes alimentaire, prise de médicaments).

**Hyperlipidémie** : Elévation anormale du taux des lipides circulant dans le sang. Ce terme s'applique à toute surcharge quelle que soit sa nature, par exemple en cholestérol (hypercholestérolémie) ou en triglycérides (hypertriglycéridémie).

**Infarctus du myocarde** : 1° Lésion du coeur, grave en général, consécutive à l'oblitération d'une artère coronaire par un thrombus.

2° grave maladie du muscle cardiaque (= le myocarde!) caractérisée par une ischémie de ce muscle, ayant provoqué une mort irréversible (ou "nécrose") d'une partie de ce dernier. Ce tissu mort (ou "nécrosé") devient incapable de se contracter, provoquant une diminution du débit du coeur, et, à l'extrême, une insuffisance cardiaque (voir ce terme). L'asphyxie est consécutive à l'obstruction d'une (ou de plusieurs) des artères irriguant le muscle cardiaque (artères coronaires).

**Insuffisance cardiaque** : le fait que le coeur ne pompe plus suffisamment de sang pour alimenter correctement en oxygène l'ensemble de l'organisme. L'insuffisance cardiaque est très souvent la conséquence d'un infarctus du myocarde, mais elle peut également survenir dans d'autres circonstances (malformation cardiaque chez les tout-petits, par exemple, ou inflammation du muscle cardiaque (myocardite).

**Ischémie** (prononcer "iskémi") : manque d'oxygène pour un tissu de l'organisme (par exemple un muscle). On parle plutôt d'asphyxie lorsqu'il s'agit d'un organisme complet.

**Lipides** : Corps gras d'origine animale ou végétale, de structures chimiques variées dont les plus communs sont les triglycérides (huiles et graisses).

**Maladie coronarienne** : Maladie des artères du coeur ou artères coronaires résultant de l'athérosclérose et de la thrombose. Les deux principales manifestations sont l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde ou crise cardiaque.

**Myocarde** (et aussi, endocarde, épicarde, péricarde) : la partie musculaires du coeur. Comme les artères, le coeur doit en effet assurer son rôle de "pompe" et nécessite pour cela de pouvoir se contracter pour chasser le sang vers les organes. Il est constitué de trois couches : la plus intérieure, l'endocarde", est une sorte de "peau" tapissant la surface interne du coeur; la seconde, la plus importante est le tristement célèbre "myocarde" épaisse couche musculaire assurant les contractions de notre cher "palpitant".. L'"épicarde", enfin, qui enrobe le tout, est constitué d'un tissu de soutien résistant. Dans notre poitrine, ce bel assemblage bénéficie d'une protection supplémentaire, le

"péricarde" (atteint lors de "péricardites"), qui, à l'instar de la plèvre qui enveloppe les poumons, recouvre le coeur d'une sorte de sac étanche qui lui serait accolé.

**Peroxydation lipidique** : Oxydation des acides gras polyinsaturés, spécialement de l'acide linoléique, des structure lipidique. Les acides gras peroxydés sont néfastes pour les structures (lipoprotéines, membranes) où ils se trouvent.

**Plaquette sanguine** : La plus petite cellule du sang qui joue un grand rôle dans la formation du thrombus.

**Plasma** : Milieu liquide dans lequel les cellules sanguines se trouvent en suspension.

**Sérique** : littéralement, "du sérum"... le sérum correspondant à la fraction liquide du sang, c'est-à-dire au sang débarrassé de ses éléments cellulaires (globules rouges, globules blancs, plaquettes) et de ses protéines, contrairement au "plasma" qui contient encore les protéines mais plus les cellules. Ces distinctions sont en fait surtout utiles aux laboratoires d'analyse médicale, qui doivent, pour effectuer certaines mesures, plus ou moins "fractionner" l'échantillon sanguin dont ils disposent.

**Sténose** : rétrécissement du diamètre. Très souvent retrouvée au niveau des artères des malades "vasculaires", c'est-à-dire porteurs d'une affection du système circulatoire, par exemple, les artérites, qui induisent un épaississement de la paroi même de l'artère. Elle peut cependant être indépendante de l'artère concernée, comme par exemple lors d'une compression par une tumeur externe (cancer du rein, par exemple, appuyant sur l'aorte). mais on parle aussi de "sténose" de l'oesophage.

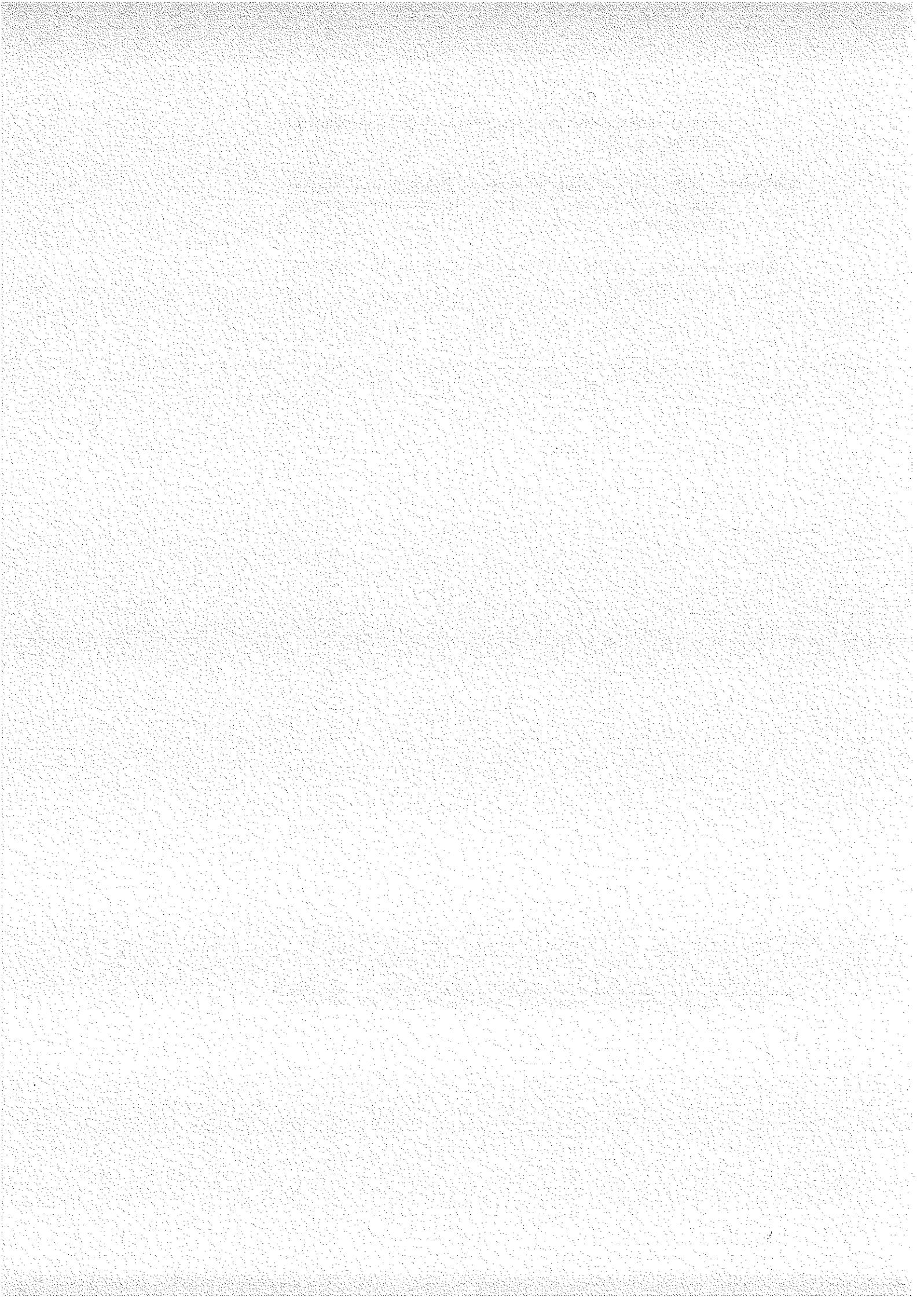
**Thrombose** : Formation d'un thrombus dans l'appareil circulatoire.

2° phénomène d'obstruction progressive survenant à l'intérieur d'une artère, en général imputable à la formation d'une caillot interrompant, au moins partiellement, le courant sanguin. C'est de ces situations de thrombose que naissent les accidents coronaires, mais également d'autre pathologies, comme les

infarctus cérébraux (les fameuses "attaques") ou les phlébites du mollet par exemple.

**Thrombus** : sorte de caillot sanguin composé d'agrégats de plaquettes sanguines et de fibrine qui se forme à l'intérieur des vaisseaux, artères ou veine.

**Triglycérides** : Lipides formés par l'estérification d'un alcool, le glycérol, par trois acides gras.



Ce document a été préparé par  
le groupe d'experts « Nutrition et Vin »  
de la Sous-Commission « Nutrition et Santé » de l'O.I.V. en étroite  
collaboration avec l'Unité « Nutrition et Santé » de l'O.I.V. à Paris.

Edition Novembre 1998



Office International de la Vigne et du Vin  
18, rue d'Aguesseau - F - 75008 Paris - France  
Tél: +33 (0)1 44 94 80 80 - Fax: +33 (0)1 42 66 90 63

---

---

*Les Cahiers Scientifiques et Techniques de l'O.I.V.: Les Maladies Cardio-vasculaires*

Conformément à la jurisprudence (Cour de Toulouse 14/01/87), l'O.I.V. décline toute responsabilité pouvant résulter des erreurs ou des omissions involontaires qui, malgré les soins apportés à la rédaction de l'ouvrage, auraient pu se produire. La reproduction des textes publiés dans cet ouvrage sont la propriété de l'O.I.V. qui se réserve le droit de reproduction et de traduction dans le monde entier. La loi interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit sans le consentement de l'O.I.V. est illicite et constitue une contrefaçon.