



*"La consommation de vin :
Quels risques ? Quels bénéfices ?"*



*Conférence internationale organisée par
l'Office International de la Vigne et du Vin (O.I.V.)*

Sous la présidence de
Monsieur Fernando BIANCHI DE AGUIAR,
Président de l'O.I.V.

*Mercredi 16 juin 1999
Bordeaux - France*

TABLE DES MATIERES

OUVERTURE

Madame Dominique HERIARD-DUBREUIL _____	3
Monsieur Fernando BIANCHI DE AGUIAR _____	5

LE VIN DANS LE CONTEXTE DE L'ALIMENTATION

Professeur Michael E.J. LEAN _____	7
ABSTRACT _____	13

ROLE BIOLOGIQUE DES POLYPHENOLS DU VIN

Professeur Andrew WATERHOUSE _____	15
ABSTRACT _____	19

LES POLYPHENOLS DU VIN ET LE SYSTEME D'HEMOSTASE

Professeur Giovanni DE GAETANO _____	21
ABSTRACT _____	25

LES ASPECTS SOCIAUX ET LEGAUX VIS-A-VIS DE LA CONSOMMATION DE BOISSONS ALCOOLIQUES EN FINLANDE

Docteur Pentti KARHU _____	29
ABSTRACT _____	35

ALCOOL ET TOXICOMANIE

Professeur Philippe J. PARQUET _____	41
--------------------------------------	----

TABLE RONDE

LE PARADOXE FRANÇAIS ET LES IMPLICATIONS SUR LA SANTE

Professeur Ludovic DROUET (France) _____	49
Docteur Pentti KARHU (Finlande)	
Professeur Michael LEAN (Royaume-Uni)	
Professeur Jean-Marc ORGOGOZO (France)	
Professeur Philippe J. PARQUET (France)	
Professeur Serge RENAUD (France)	
Docteur Jean-Claude RUF (OIV)	

CONCLUSION

Monsieur Georges DUTRUC-ROSSET _____	63
--------------------------------------	----

OUVERTURE

Madame Dominique HÉRIARD-DUBREUIL

Présidente de VINEXPO

Savoir boire, savoir vivre réunit ici l'ensemble des acteurs impliqués dans le débat concernant le vin et la santé. Depuis 1993, VINEXPO a organisé ces réunions pour un grand nombre d'Organisations du monde entier qui discutent et organisent des actions pour promouvoir une consommation modérée et responsable de vin et des autres spiritueux. Ce thème est devenu un défi majeur pour notre profession. Nous poursuivons le débat et toujours plus activement avec les lobbies anti-alcool pour faire en sorte de prendre nos responsabilités en délivrant le message que boire peut se faire avec modération. Mais comme vous le savez tous, nous sommes très attentifs aux conséquences qu'un message bien ciblé peut avoir, en particulier sur les nouveaux consommateurs ; on le voit, par exemple, très clairement dans le cas des jeunes et du vin.

Je voudrais remercier l'Office International de la Vigne et du Vin (O.I.V.) pour son assistance et son aide, essentielles dans l'organisation de cette rencontre, qu'il a apportées avec tant de talent et de personnalité.

Messieurs les scientifiques, nous vous écouterons ce matin avec le plus grand intérêt nous faire part de vos observations les plus récentes.

Je remercie également le CNIVE qui a bien voulu prolonger ce débat en essayant de comprendre comment les avancées de la Science sont prises en compte par la presse et par les politiques de santé.

Monsieur le président, je vous passe la parole et je vous remercie ainsi que les organisateurs pour leur apport dans la réussite de cette journée.



Monsieur Fernando BIANCHI DE AGUIAR
Président de l'O.I.V.

Madame la présidente, Messieurs les professeurs, Mesdames et Messieurs. L'Office International de la Vigne et du Vin est une organisation intergouvernementale créée en 1924 par huit pays. Il compte à présent quarante-cinq Etats membres, qui représentent 83% de la surface viticole dans le monde, 95% de la production et de la consommation mondiales.

Dès sa création, l'une des missions assignée à l'O.I.V. fut la mise en évidence des effets bienfaisants du vin et de ses qualités hygiéniques. Sur la base de cette mission, les Etats membres ont décidé de créer en 1993 une Sous-Commission Nutrition et Santé. Celle-ci, composée de trois groupes d'experts, réunit les meilleurs spécialistes internationaux dans les domaines de la pharmacologie, de la médecine et de la recherche médicale liés aux questions du vin de la nutrition et de la santé.

Parallèlement à cette sous-commission il a été mis en place une unité Nutrition et Santé au sein de la Direction générale qui, sous l'impulsion du Docteur Jean-Claude RUF, a pour objectif d'assurer notamment une veille scientifique dans un but de centralisation et de diffusion des résultats de la recherche dans le monde entier.

Dans le cadre de l'opération " Savoir boire, savoir vivre ", l'O.I.V. a contribué déjà à l'organisation de plusieurs conférences internationales.

Je rappelle qu'en 1995 l'O.I.V. avait organisé un colloque international qui a été en partie à l'origine de l'émission " *Sixty minutes* " de la télévision américaine.

En 1997, ici même, l'Office International de la Vigne et du Vin a renouvelé cette rencontre scientifique sur le thème " Pour une politique vin et santé ", qui a réuni des scientifiques, quelques responsables de la santé et certains parlementaires.

Aujourd'hui, l'O.I.V. est encore aux côtés de VINEXPO pour une nouvelle opération, toujours à caractère hautement scientifique, qui a pour thème la consommation du vin, quels risques ? quels bénéfices ?

En tant qu'Organisation intergouvernementale il est du devoir de l'O.I.V. de prendre en considération tous les aspects sur la santé de la consommation du vin, que ce soit les effets néfastes ou des effets bienfaisants d'une consommation modérée. Sans doute, aujourd'hui, les différents orateurs nous feront-ils part des derniers résultats de la recherche concernant les effets bienfaisants d'une consommation modérée du vin, mais aussi les risques d'une consommation abusive. Il est en effet important de souligner que

les différents gouvernements et les Organisations internationales en charge de la santé, y compris l'O.I.V., ont tous et toutes le même but.

Un consensus se dégage, en effet sur le fait qu'il est important d'insister sur la prévention d'une consommation excessive et de l'ivresse publique dans les différentes politiques. Néanmoins, il est tout aussi important d'intégrer les informations concernant les effets bienfaisants dans la politique officielle car dans le cas contraire les risques pourraient être un manque de crédibilité des messages auprès du public. En effet, si les autorités de santé publique ne tiennent pas compte des différents résultats de la recherche, il est à craindre que les messages reçus par le public en général, de la part des *media* ou des instances de santé ne soient pas cohérents et qu'ils n'atteignent pas l'objectif visé. La crédibilité de ces messages dépend, évidemment, de l'équilibre entre les aspects des risques et des avantages de la consommation du vin.

Avant de terminer je voudrais, Madame la présidente, remercier VINEXPO pour l'organisation, au cœur de cette magnifique manifestation qu'est VINEXPO, de cette rencontre qui est, comme vous l'avez compris, dans les grandes missions de l'O.I.V. Merci bien.

Pour commencer les travaux, je donnerai tout de suite la parole à Monsieur le Professeur Michael LEAN, qui est un médecin spécialiste en nutrition humaine, impliqué en santé publique et dans la promotion de la santé liée à l'hygiène alimentaire. Le Dr LEAN est chef du département de Nutrition humaine à l'Université de Glasgow, au Royaume-Uni.

LE VIN DANS LE CONTEXTE DE L'ALIMENTATION

Professeur Michael E.J. LEAN

Université de Glasgow, Royaume-Uni



Je suis très heureux d'être ici pour vous parler du sujet de la santé, du vin et de l'alimentation.

Je suis médecin dans un grand hôpital en Ecosse, et je suis directeur d'un département qui s'occupe de la nutrition humaine. Sous ce chapeau on place beaucoup de choses, y compris le vin. Nous avons un point de départ, comme

notre président nous l'a dit, c'est la santé qui est un élément de vie très important. On dit en écossais, et je pense qu'on le dirait en anglais aussi : " Une pomme par jour éloigne le médecin de chez vous. "

En Ecosse, notre gouvernement se préoccupe, bien sûr, de notre santé et il y a des éléments négatifs chez nous.

Les trois pathologies les plus importantes en Ecosse sont les maladies cardio-vasculaires, les accidents cérébraux et les cancers. Evidemment, on peut prévenir cela dans 60 à 80% des cas si l'on intervient de la bonne façon. C'est la même alimentation qui peut empêcher ou prévenir ces trois pathologies ensemble. Ce qui est impliqué ici, ce sont les radicaux libres.

Qu'est-ce que les radicaux libres ? Les voies qui mènent à la maladie cardio-vasculaire sont très compliquées. Le cholestérol en particulier est un élément important dans la maladie cardio-vasculaire.

L'Ecosse, est le pire pays pour les maladies cardio-vasculaires, aussi bien pour les hommes que pour les femmes.

La France quant à elle a une mortalité très basse. La différence est très importante. Ces différences s'expliquent non pas pour des raisons génétiques, mais pour des raisons de régime alimentaire et de mode de vie. Il y a beaucoup de différence entre les pays. Par exemple la quantité de légumes consommés en France est bien plus élevée qu'au Royaume-Uni ou en Finlande.

Quel pourrait alors être le rapport entre la consommation de légumes et l'incidence des maladies cardio-vasculaires. La consommation de produits laitiers est également bien plus élevée au Royaume-Uni et en Finlande qu'en France. En Finlande, par exemple, il y a eu une réduction en vingt ans de presque 70% de la maladie cardio-vasculaire, et une

réduction en ce qui concerne le cancer de 60% uniquement en changeant le mode de vie et la façon de s'alimenter. Donc, nous avons tout intérêt à intervenir sur ces facteurs.

En Finlande, la méthode pour arriver à cette fin a été compliquée. Ils ont réduit le tabagisme, réduit l'hypertension, la consommation de sel, mais en même temps ils ont augmenté la consommation de légumes et de fruits de deux à trois fois. Ainsi une consommation trois fois plus grande de légumes et de fruits sur une période de vingt ans est très importante en ce qui concerne les antioxydants. Ils n'ont pas consommé de vin, ils ont mangé une soupe qui est composée de baies finlandaises. C'est quelque chose qui est consommé quotidiennement en Finlande. C'est une très bonne source d'antioxydants.

En France on cite le paradoxe français, on considère, en l'occurrence, qu'il y a peu de maladies cardio-vasculaires malgré une forte consommation de matières grasses parmi la population. En France, nous avons du vin. Le régime français n'est pas statique, il est toujours changeant et change dans le temps. Par exemple, l'alimentation française a changé depuis l'an 1815, évidemment une année très importante dans l'histoire française. La quantité de graisses consommées a augmenté, la quantité d'amidon consommé a réduit, le sucre a augmenté et les légumes ont diminué depuis 1815, mais cette diminution a été plus faible en France qu'au Royaume-Uni. Ceci pourrait être une autre explication.

Si l'on considère l'association entre la consommation des corps gras saturés et l'incidence des maladies cardio-vasculaires, la France se trouve dans une position privilégiée et la consommation de vins peut expliquer en quelque sorte ce paradoxe français.

Le vin est un sujet très intéressant pour les scientifiques et à Glasgow nous travaillons sur une thématique concernant les antioxydants.

Qu'y-a-t-il dans le vin ?

Pour moi, c'est un aliment. C'est un extrait d'une baie, semblable aux baies finlandaises, Qu'y-a-t-il dans les fruits et légumes ?

On connaît la fibre alimentaire, mais il n'y en a pas beaucoup dans le vin. On connaît les vitamines aussi, les minéraux et les antioxydants. Tous sont présents dans les fruits et les légumes et contribuent à la bonne santé.

Quant aux radicaux libres maintenant, ils sont importants. Ils sont très réactifs, ils sont soit produits à l'intérieur du corps humain par le biais des processus inflammatoires, soit produits à l'extérieur du corps par le biais du tabagisme des éléments toxiques qui endommagent l'A.D.N., les protéines et peuvent de ce fait contribuer aux maladies cardio-vasculaires, aux accidents cérébro-vasculaires et aux cancers.

Les antioxydants s'opposent dans leur action aux radicaux libres et ils neutralisent les radicaux libres, donc ils nous protègent contre ces trois pathologies.

Les radicaux libres jouent un rôle dans le cancer, les maladies cardio-vasculaires, le diabète aussi, les problèmes obstétricaux, les maladies d'atteinte du système nerveux, la maladie d'Alzheimer et aussi les maladies hépatiques.

Quels sont les antioxydants qui seraient importants ?

De tradition, on s'est intéressé aux vitamines A, les caroténoïdes, la vitamine C, la vitamine E. Depuis peu on s'intéresse aux composants phénoliques. On regarde évidemment les vitamines car on peut les mesurer. Il y a donc une grande littérature sur les vitamines dans les aliments. Mais pourquoi n'a-t-on pas regardé les composés phénoliques ? Tout simplement parce qu'on ne pouvait pas les mesurer jusqu'à présent. Dans la famille des composés phénoliques, il y a les flavonoïdes et les flavonols. Nous entendrons parler davantage de ces termes dans la journée. Ce sont des composés très présents dans les baies de raisin, par exemple.

On distingue, en particulier, la quercétine qui est le flavonol le plus fréquemment trouvé. Le resvératrol aussi avec une structure légèrement différente, mais je pense que d'autres orateurs vont nous en parler.

Les catéchines sont aussi présentes dans le vin, et on trouve ces composés dans beaucoup d'aliments : les baies, les feuilles, les plantes par exemple, et on les extrait lorsque l'on fait des extraits d'aliments, par exemple le thé et le vin. Nous avons des concentrations qui sont plus ou moins fortes de ces composés dans les aliments qui en sont dérivés.

On peut mesurer ces dérivés par chromatographie à haute pression (HPLC) ou par la chromatographie en phase gazeuse aussi. Ce sont des méthodes routinières maintenant dans nos laboratoires.

Quelques questions qui se posent en ce qui concerne les flavonoïdes.

- * Combien y en a-t-il exactement dans nos aliments et dans les boissons ?
- * Quelle est leur puissance ? Combien pouvons-nous en consommer ?
- * Quel est le taux d'absorption ? sont-ils absorbés une fois dans l'estomac ?
- * Quelle est leur voie métabolique ?
- * Est-ce qu'il y a une voie de stockage ?
- * Y a-t-il également des effets biologiques ? Des effets bénéfiques ou néfastes ?

On pourrait peut-être dire que s'il y a des flavonoïdes présents dans une nourriture, on pourrait peut-être avoir besoin de moins de vitamine C. Il pourrait donc y avoir un compromis par rapport à d'autres nutriments.

Y a-t-il un danger d'en avoir trop ? Et finalement, la question combien faudrait-il en manger ? De plus en plus, ou y a-t-il des limites ? En tant que nutritionniste et médecin je dois me poser ces questions.

En Ecosse, et pour des raisons historiques, nous nous sommes intéressés aux tomates. Parce que nous avons une industrie de production de tomates.

Nous avons regardé la quercétine, c'est le flavonol le plus fréquemment trouvé. Nous avons étudié une variété qui a cinquante fois plus de quercétine que dans la tomate que vous trouvez régulièrement au supermarché. Vous avez des contenus en flavonoïdes qui peuvent varier énormément entre les différentes variétés de tomates.

Les oignons sont aussi très intéressants car ils poussent sous la terre. Vous avez des variations à travers les années, ce sont des variations saisonnières, par exemple en hiver le contenu est plus faible qu'au printemps. Donc, un oignon ne vaut pas un autre oignon, même s'il s'agit de la même variété, car il y a des variations saisonnières.

Nous avons regardé les salades aussi. Nous avons une analyse de base sur les salades que vous trouvez au supermarché et il existe une variété Lollo Rosso, avec un taux de flavonols cent fois plus élevé. Donc, si vous mangez cette dernière, avec des oignons qui auraient également des flavonols élevés, vous avez un bon effet.

Maintenant en ce qui concerne le feuillage, les feuilles qui sont exposées aux facteurs climatiques ont plus de flavonoïdes. Et ceci est vrai pour les deux types de salades.

Les modes de cuisson aussi influent la concentration en composés phénoliques. La friture diminue les teneurs et vous allez réduire la teneur encore plus si vous les cuisinez au micro-ondes, et si vous les faites bouillir vous allez encore réduire la quantité de flavonols. Donc, il vaut mieux manger les aliments crus. Néanmoins, il y a toujours un taux intéressant de flavonols, dans les aliments cuits.

Parrallèlement, nous avons réalisés différents tests dans notre laboratoire et notamment étudié les effets sur les lymphocytes. On expose les lymphocytes à l'oxydation, avec le peroxyde d'hydrogène. Vous pouvez ainsi mesurer, quantifier les lésions qui apparaissent sur les lymphocytes qui seraient dues à cette oxydation. Dans un 2^{ème} temps nous avons tenté d'évaluer l'effet protecteur des flavonols .

Nous avons utilisé cet essai de plusieurs façons. Nous avons par exemple comparé les différents antioxydants, les flavonols, les flavonoïdes, à l'intérieur de cet essai.

Nous avons déterminé la dose de vitamine E ou de Vitamine C nécessaire pour réduire de 50 % les lésions. En fait, vous avez besoin de beaucoup de vitamine C pour réduire de 50% les dommages, alors qu'avec la quercétine vous avez besoin de très peu de quercétine pour produire la même inhibition. Vous trouvez les quercétines dans beaucoup de fruits, mais la quercétine qui se trouve dans le vin est un antioxydant très puissant.

D'un autre côté la quercétine qui se trouve dans le vin est sous forme conjuguée. Vous voyez que la vitamine C est un antioxydant faible par rapport aux flavonols.

Un effet également intéressant réside dans le fait que si vous rajoutez de la vitamine C à la quercétine, vous combinez les deux effets et vous obtenez un effet combiné encore plus élevé. Ainsi donc, vous pouvez rajouter les flavonols à vos aliments et obtenir de meilleurs effets protecteurs.

Après absorption d'aliments chez des volontaires, on retrouve dans le flux sanguin des taux élevés de quercétines, et d'antioxydants. Le pic maximal est obtenu cinq ou six heures après l'absorption et on observe une diminution graduelle vers le niveau de base ou presque au bout de 24 heures.

Le taux d'assimilation de ces flavonols est donc rapide.

Nous savons que le corps modifie partiellement ces flavonols, et il y a une espèce de conversion qui s'opère à l'intérieur du corps. Il y a un changement qui s'opère.

Nous avons effectué la même étude chez les diabétiques. Pourquoi ? Simplement parce que ce sont des gens qui ont des taux élevés en radicaux libres et des taux faibles en antioxydants. Ce sont des gens qui connaissent beaucoup de maladies cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires. Nous leur avons donné deux régimes alimentaires. Le régime à faible dose de flavonols, avec moins de fruits, moins de légumes, pas de thé, pas de vin et un régime à haute dose de flavonols, avec des tomates, des oignons, beaucoup de flavonols et très peu de vitamine C, vitamine E ou d'autres anti-oxydants. Sur une période de deux semaines on mesure la concentration plasmatique de flavonol dans les 2 groupes. On observe alors que le taux de flavonols est 12 fois supérieur avec le régime riche en flavonols par rapport au régime pauvre en flavonols.

Nous avons réalisé une étude avec des lymphocytes. Nous avons prélevé les lymphocytes de ces diabétiques au début de l'étude, et nous avons vu à quel point ces lymphocytes étaient protégés. Nous avons fait cela dans les deux groupes de patients. L'effet protecteur des lymphocytes est augmenté dans le groupe à haute teneur de flavonols. Néanmoins, il n'y a pas de preuve formelle qu'il s'agisse des flavonoïdes et d'autres composantes dans ces régimes, comme les caroténoïdes par exemple, peuvent être impliqués. Mais seul la teneur en flavonols a changé. Dans la même étude, nous avons mesuré les modifications des taux de sélénium, d'albumine et des autres paramètres liés à l'oxydation aucun de ceux-ci n'a changé. Seuls les sujets qui avaient absorbé les flavonols dans la nourriture avaient protégé leurs lymphocytes.

En ce qui concerne le vin, il y a beaucoup de flavonols et de composés phénoliques. Les flavonols totaux peuvent aller de 5 à 60 selon le vin. Pour le resvératrol aussi, la

différence peut aller jusqu'à un facteur de 18, pour l'acide gallique aussi. Le facteur peut varier de un à dix.

Il apparaît clairement, qu'en ce qui concerne les taux de flavonoïdes dans les vins, la variété et le processus même de la vinification sont importants. Les flavonoïdes se trouvent dans les pellicules de raisin et la durée de macération va donc jouer un rôle important.

On a pu relier le taux de flavonols dans les vins, avec l'effet vasodilatateur des vins. On trouve que les vins qui sont riches en antioxydants ont un important effet vasodilatateur. Cette étude a été conduite chez le lapin. Les animaux reçoivent un extrait de flavonols du vin. Les résultats montrent que le taux de dilatation est lié à la capacité antioxydante du vin. Les vins qui ont une forte capacité antioxydante dilatent davantage les artères.

On ne connaît pas les mécanismes précis mais l'effet piègeur de radicaux libres ou un effet inhibiteurs des vasocorotricteurs peuvent être avancés.

Pour conclure, il apparaît de grandes variations dans le taux de flavonols dans les différents aliments, Beaucoup de ces flavonols sont bien plus puissants que les vitamines A, C et E. Cela est très important pour la santé. Au Royaume-Uni, on mange à peu près 30mg par jour de flavonols. Mais si vous mangez beaucoup de fruits et légumes, si vous buvez beaucoup de thé, buvez beaucoup de vin et mangez des oignons, vous en avez bien plus. Donc, l'effet bénéfique peut être vraiment augmenté. Nous savons que les flavonoïdes libres, présents dans les apports tels que les gélules sont peu absorbés. Mais sous forme conjuguée dans les aliments et dans le vin ces composants sont bien absorbés. Nous savons que les taux sanguins montent rapidement après la consommation mais ont tendance à diminuer après deux à quatre heures. Mais le taux sanguin à jeun peut augmenter par un facteur de douze avec un supplément d'oignon ou de thé. Nous savons également que les formes conjugués des flavonols sont modifiées par le foie ou l'intestin.

Nous pouvons dire que la capacité totale antioxydante est augmentée par les flavonoïdes. Ceci aura un effet protecteur sur les lymphocytes ; et un effet vasodilatateur sur les vaisseaux. Tout ceci contribue donc à diminuer la quantité de maladies cardio-vasculaires.

Une récente étude hollandaise a montré que les pays avec un fort apport de flavonols connaissent un taux de maladies cardio-vasculaires moindre. La maladie cardio-vasculaire en Finlande, par exemple, est élevée mais va diminuer avec la consommation de flavonoïdes.

Enfin Il est difficile d'émettre des lignes directrices pour conseiller des taux mais on peut dire que quelques flavonoïdes sont bons et qu'il est désormais important de déterminer les taux journaliers à ingérer. Dans une étude, les différentes raisons pour lesquelles les

gens choisissent telle ou telle nourriture, la santé arrive toujours à la première ou à la deuxième place et je crois que le vin arrive maintenant à ce niveau-là. Je vous remercie beaucoup de votre attention.

Plant Products and Human Nutrition Research

Professor Michael E.J. LEAN

University of Glasgow, United Kingdom

ABSTRACT

A large number of polyphenols have now been identified reliably in wines, some are present in high concentration and at levels which might be expected to have biological effects in regular consumers. Much publicity has been directed towards resveratrol which is very minor but potentially quite potent component. Resveratrol tends to have a relatively high concentration in wines produced in cooler damper climates. Similarly attention has been directed towards the flavonols such quercetin which have higher concentrations in wines from hotter and drier climates. The flavonols are predictably influenced by the variety of grape, being higher in grapes with smaller grapes with thicker skins, by the climate as mentioned and by the process. Flavonols and many other phenolics are found particularly in the skins and therefore extracted more when the skins are left fermenting for longer. Since some phenolics are alcohol soluble, their extraction may be enhanced by the alcohol as fermentation progresses.

Regular consumption of alcohol reduces heart disease but does not necessarily increase survival. However, when that alcohol is obtained from red wines then heart disease is reduced and this is associated with some increase in survival, for there is less evidently some component of red wine other than alcohol which is having biological effects and phenolics are strong contenders, principally through antioxidant actions having biological effects but possibly by other mechanisms. Several studies have now shown enhancement of total antioxidant capacity of plasma through consumption of quite modest amounts of red wines and this would be in keeping with some of the health benefits. It is important to recognise however that red wine is not necessarily unique in this respect and for example a very similar profile of flavonols can be obtained from tea or from a variety of fruits and vegetables. Catechins have high concentrations in teas and consumption of

these foods and drinks are also associated with health benefits. An intervention study carried out in non-insulin diabetic patients in Glasgow used a supplement of onions and tea which did not contain significant amounts vitamins C, E or carotenoids, but over a two week period fasting plasma flavonol levels were increased 12-fold and there was a significant degree of protection of circulating lymphocytes against oxidative damage from peroxide in a comet assay. These pieces of evidence coupled with the epidemiological observations would support the view that the phenolic antioxidants in red wine are likely to be having important biological effects and that consumption of a modest amount of red wine (2-3 glasses a day) is acceptable as part of a healthful diet and lifestyle.

Although there is no direct evidence from wine consumption yet, we have obtained some early data indicating that the flavonols in onions are absorbed into the body but not all of them in the same conjugated forms in which they appear in plants. The biological effects of phenolics will depend on their absorption but also on their metabolism and excretion from the body. It is therefore too early to say precisely which groups of phenolics in foods are ultimately responsible for health benefits and the rather general advice that people should be eating at least 400 g of fruits and vegetables a day (5 portions of fruits and vegetables a day) is still one of the best prescriptions for health.

Many foods contain health-protective constituents. Vitamins and minerals are essential as cofactors for cellular function and we can measure them readily in the most obscure plants, in blood and in a range of tissues. Their names have entered the general vernacular, and vitamins A, C, and E have been accorded a special role as "antioxidants", with claims in every women's magazine (based broadly on fact) that they can oppose the

free-radical-mediated elements of aging. Free radicals are highly reactive molecules, partly the products of inflammation or tobacco smoke, which set up chain reactions to damage lipids, proteins and DNA - hence the reasonably well supported view that free radicals promote, and antioxidants protect against, development of heart disease and cancer, and possibly some components of aging of the skin, brain etc.

Fruits and vegetables are protective, but vitamins A, C and E can only explain a part of the antioxidant story, and their main roles in the body are probably not as antioxidants. There are unlikely to be many undiscovered vitamins (essential to life) in foods, but there are certainly bioactive compounds. Some like potato alkaloids may be toxic, others like caffeine are stimulant, and whole families of phenolic compounds are substantially more potent antioxidants than Vitamins A, C or E. However, not being "vitamins", there were no reliable assays for phenolics in foods and we did not even know whether they were absorbed into the bloodstream. To the rescue then came the Botanists with analytical skills to develop HPLC and GCMS assays, making it possible to discover what these compounds are doing in plants, how much is present in foods, how they are absorbed and how they function in the body

The methods developed in Glasgow, initially by a 3' year medical student on a Human Nutrition Summer Studentship, for flavonol measurements in plants as well as in plasma, urine and body tissues, are now internationally recognised. Early results included demonstration of the absorption of flavonols: Plasma quercetin can increase 12 fold with a supplement of tea or onions.

The metabolic fates of flavonols and how that affects bioactivity is the subject of current research.

Enormous differences exist in the flavonol content of seemingly similar common foods. Lollo Rosso (red) lettuce is about 100-fold higher than in round (green) lettuce. This observation has huge implications for nutrition research, since to establish how much flavonols people are consuming from diet records it is essential to have details about plant food varieties. Alternatively we can measure a biomarker. Early studies are promising, showing that plasma concentration or urinary excretion both closely reflect dietary intake. The contribution of flavonols to total antioxidant capacity is the topic of new projects from MAFF and Scottish SA Fruit Growers in collaboration with the Rowett Research Institute and Guys Hospital, London. Major food sources are onions, tomato products, tea, and for some people, red wine. Scottish berries are rich sources, and current work is assessing the effect of deep freezing, which is of great importance to seasonal crops. Phenolics seem very resistant to cooking (unlike vitamin C) and they also survive the process of winemaking. Current work sponsored partly by Safeway is examining reasons for the large (and reproduceable) differences between different wines.

Table 1: Questions about flavonoids

1. How much in foods and drinks?
2. How powerful as antioxidants?
3. How much may be consumed?
4. How much is absorbed?
5. How are they metabolised/stored?
6. Do they have biological effects? - beneficial? Toxic?
7. Is there a trade-off with other nutrients?
8. How much do we want in plant foods?
9. How much should we eat?

ROLE BIOLOGIQUE DES POLYPHENOLS DU VIN

Professeur Andrew WATERHOUSE
Université de Californie, Davis, Etats-Unis



J'aimerais remercier le Président et le Directeur général de m'avoir invité. Il est toujours très agréable de venir à Bordeaux. Je vais vous parler aujourd'hui d'une étude qui a porté sur l'absorption d'un composé que l'on trouve dans le vin, qui s'appelle la catéchine.

J'aimerais souligner que ce travail a été effectué en collaboration à l'université de Californie, à Davis, entre le département de médecine et le département d'agriculture.

Avant de vous présenter les données, je vais vous donner un peu l'historique qui a été en partie abordé par la présentation précédente. Nous nous intéressons à ces substances parce qu'il y a un grand nombre de données épidémiologiques qui ont démontré que le vin et la consommation des fruits et légumes est très liée à la diminution de maladies cardio-vasculaires, même si certains consommateurs ont des régimes riches en lipides. Il y a quelques années il a été postulé une théorie concernant les antioxydants et qui soulignait que les antioxydants présents dans le vin étaient responsables de ses effets bénéfiques. Cette théorie a été étudiée par un grand nombre de scientifiques dans le monde, y compris l'intervenant précédent, et il existe une grande quantité de données qui démontrent que ces composés antioxydants ont un effet bénéfique sur la santé.

Il y a deux types d'études sur lesquelles j'aimerais attirer votre attention. Il y a un certain nombre d'études sur les animaux qui démontrent les effets bénéfiques sur la santé des animaux en consommant le vin ou d'autres sources de composés phénoliques. Nous avons démontré dans ces études une diminution des thromboses ainsi qu'une diminution de la tendance à former les plaques d'artériosclérose dans les artères. Quand on donne aux hamsters ou aux lapins des antioxydants sous forme de vin ou de vin désalcoolisé, sur une période de plusieurs mois, on observe que les animaux traités avec ces composés antioxydants développent moins d'athérosclérose au niveau des artères que les animaux témoins.

Il y a également un autre type d'étude qui est effectuée sur des sujets humains. J'appellerai ces études des études *ex vivo* où les sujets consomment un régime qui comprend du vin et du thé. La plupart des études ont porté sur ces deux aliments, et l'activité antioxydante est mesurée au niveau du plasma, soit après une dose unique, soit après deux semaines de ce type de régime. Ce qui est important c'est qu'il y a des changements significatifs dans la chimie du sang. Le sang est moins oxydé par exemple. Comme l'intervenant précédent nous l'a dit, il n'est pas possible d'expliquer ce changement sur la base des différences dans les antioxydants constitutifs comme la vitamine E ou la vitamine C présentes au niveau du plasma sanguin, mais d'autre part la quantité de polyphénols présents ne s'accorde pas avec les mesures des composés phénoliques qui avaient été effectuées jusqu'à présent. Les différences observées dans la chimie du sang qui peuvent actuellement être mesurées, et les raisons de ces transformations sont difficiles à identifier.

Nous sommes capables de mesurer un certain nombre de transformations quand les animaux ou les êtres humains consomment des composés phénoliques, et il nous faut démontrer lesquels de ces composés sont présents et sous quelle forme. Voilà le but de notre étude.

Dans le vin, il y a un grand nombre de composés. Le vin contient des flavonols y compris la quercétine, mais il y a également une grande quantité d'anthocyanes, les substances colorantes du vin rouge et d'un grand nombre de fruits rouges. Mais dans le vin il y a également une autre classe qui s'appelle des flavanes-3-ol ou des catéchines. Notre étude est plutôt consacrée aux catéchines.

Nous avons choisi la catéchine parce que c'est un composé relativement simple et des études précédentes ont étudié l'absorption et le métabolisme de la catéchine. Les études précédentes s'étaient concentrées sur des dosages pharmacologiques. La catéchine a été vendue sous la forme de médicament ; pendant les années soixante-dix, il y avait un nombre d'études intéressantes qui avaient examiné l'absorption et le métabolisme de catéchine à ce moment-là, afin de soutenir la thèse qu'il était opportun de donner de la catéchine comme médicament. Ce qui a été démontré à l'époque c'est qu'il y avait un nombre de métabolismes normalisés. Ces substances sont transformées en sulfates et glucuronides, on les appelle des produits de métabolisme de phase deux. Un autre métabolite important était le composé méthylé, ce qui est très important à cause de la méthodologie que nous allons utiliser pour analyser ce produit. Le produit que nous avons identifié était le 3O-méthyl-catéchine. Nous voulions pouvoir détecter ces différents produits de métabolisme dans l'organisme. Donc, l'objectif de notre étude était d'examiner l'absorption de la catéchine à partir de sources alimentaires, et dans le cas

précis il s'agissait du vin. Nous voulions mesurer les teneurs de catéchine et des différents métabolismes dans le sang, dans le plasma, et nous avons conçu notre étude afin d'analyser par ailleurs l'effet de l'éthanol sur l'absorption de ce composé. L'effet de l'éthanol est très important. Partiellement parce que quand nous parlons des effets bénéfiques sur la santé de la consommation du vin et des autres boissons alcoolisées, l'éthanol est connu pour sa propriété à augmenter le niveau de HDL. En lui-même cet effet est bénéfique sur la santé au niveau des maladies cardio-vasculaires. Alors dans notre étude nous voulions comparer le vin rouge et le vin rouge sans alcool, désalcoolisé.

Nous avons commencé avec dix sujets. A la fin de l'étude il n'y en avait plus que neuf, et la plupart de ces personnes étaient des étudiants de troisième cycle en nutrition. C'étaient de bons sujets parce qu'ils faisaient attention aux consignes alimentaires que nous leur donnions, et nous leur demandions par exemple de ne pas consommer de vin, de thé, de chocolat ou de fruits pendant deux jours, pour établir un régime pauvre en flavonoïdes pour commencer, et ensuite nous leur avons donné une dose de vin rouge qui a été donnée tôt le matin, on leur donnait soit du vin rouge soit du vin rouge sans alcool, et l'autre boisson le lendemain. Nous avons recherché un vin qui ait une teneur élevée en catéchine. Ainsi chaque participant de l'étude pouvait absorber 35 mg de catéchine.

L'objectif du travail était de pouvoir distinguer différents composés tels que la catéchine libre, la catéchine non transformée, et les métabolites de la catéchine. Ceci est important parce qu'un grand nombre des études *in vitro* qui ont été effectuées jusqu'à présent étaient effectuées sur le composant libre que l'on trouve dans les fruits et les légumes. Ce qu'il est important de savoir c'est si ces composés se retrouvent au niveau du plasma ou se ils se retrouvent sous forme de métabolites transformés. Par un traitement enzymatique nous avons pu séparer les différentes composantes, telles que les glucuronides et les sulfates.

Notre analyse a été sélectionnée de façon spécifique afin de détecter certains produits méthylés. Un certain nombre de techniques ont été publiées concernant les mesures de quercétine et de ses métabolites dans le plasma. Mais l'un des problèmes réside dans le fait que ces procédés ne sont pas capables de détecter les sous-produits méthylés qui ont été identifiés comme ayant une certaine importance. L'utilisation conjointe de la chromatographie en phase gazeuse ainsi que la spectrométrie de masse a permis de détecter ces différents métabolites. Au début de l'étude, aucun sujet n'avait des niveaux mesurables de catéchine dans leur plasma sanguin ; le niveau atteint ensuite un maximum au bout d'une heure après la consommation de la boisson fortement riche en catéchine, les niveaux atteignent 80 à 90 nanomoles par litre. Il y avait des différences

minimes mais non significatives entre le vin rouge et le vin non alcoolisé. Par ailleurs nous avons pu déterminer que la demi-vie d'élimination était de deux à quatre heures. Nous avons analysé les différents produits du métabolisme et par exemple, la 3-méthyl-catéchine. La teneur moyenne maximum était de l'ordre de vingt nanomoles par litre ce qui représentait environ 20 à 25% des totaux absorbés. Le métabolisme de ces substances méthylées était relativement similaire au métabolisme des composés non méthylés.

En analysant les produits de la catéchines, nous n'avons pratiquement pas trouvé de catéchine libre. Nous avons pu mettre en évidence des catéchines liées avec des groupements sulfates ou méthyl. La présence de 3-Ométhyl a pu aussi être déterminée. Certains glucuronides ont pu être mis en évidence surtout au niveau de la méthyl-catéchine et peu dans la catéchine.

En ce qui concerne le vin désalcoolisé les cinétiques d'absorption et d'élimination étaient presque identiques par rapport au vin non désalcoolisé. Ainsi il semblerait que l'alcool n'a pas d'effet sur l'absorption, les cinétiques d'absorption et le métabolisme de la catéchine.

Quelles sont nos conclusions ?

Ainsi on peut conclure clairement que la catéchine est absorbé à partir du vin. Nous pensons que ce serait également le cas avec d'autres sources alimentaires de catéchine. Les teneurs en catéchine sont relativement basses comparées aux dosages colorimétriques qui ont été effectués par le passé. L'éthanol n'a aucun effet ni sur les teneurs totales dans le plasma de la catéchine ni des différents métabolites. Par ailleurs toutes les catéchines que nous avons trouvées dans le plasma étaient présentes sous forme de métabolites conjugués. Il semblerait que l'activité métabolique de la catéchine est due en grande partie à la présence des 2-hydroxy sur l'anneau D, et il semblerait que l'organisme essaie de couvrir ce groupe très réactif en le méthylant ou en le conjuguant. Enfin, il est important de déterminer dans les études à venir les composés effectivement présents dans le plasma et leur activité biologique.

Red Wine Affects Blood Chemistry and Delivers Phenolic Compounds

Professor Andrew WATERHOUSE

University of California, Davis, United States

ABSTRACT

INTRODUCTION: Wine consumption is correlated with lower rates of CHD mortality. One explanation is that the flavonoids, which are components of fruits, vegetables and abundant in wines, since an abundance in flavonoids in the human diet is correlated with reduced heart disease mortality suggesting that they act as protective nutrients. Recent studies have demonstrated a measurable change in blood oxidizability, and new research results from our lab show that catechin can be found in the plasma of subjects as a consequence of drinking red wine and dealcoholized red wine.

BLOOD CHEMISTRY CHANGES: A recent study by Nigdikar et al. was carried out by providing subjects with red wine in a crossover study with non-wine beverages. Each beverage was consumed at two meals during the day over a period of two weeks. At the beginning and end of each treatment period, blood chemistries were measured on each subject. Plasma oxidizability was measured using the «Randox» type assay and total phenol levels were determined by Folin-Ciocalteu. There was a clear increase in the resistance of the plasma to oxidation, and a similar increase in plasma phenols.

The investigators explained why a similar study by de Rijke was not able to measure a change in plasma oxidation. The response of the Folin-Ciocalteu assay indicated such a large increase in phenol levels that it cannot have been measuring actual phenols, but instead other oxidizable substances in plasma. Similar types of studies carried out with single doses also find some change in plasma chemistry

PLASMA CATECHIN MEASUREMENTS : In a study at UC Davis, wine was given to 9 subjects who were on a low flavonoid diet for 3 days in advance.

Prior to consumption of either red wine or dealcoholized wine levels of all catechin forms was less than 2 nmol/L. One hour after consumption of 120 mL of red wine (RW) or dealcoholized red wine (DRW), average levels of total catechin, 3'-methyl-catechin (3'MC) and all conjugates increased to 91 ± 14 nmol/L (RW) and 81 ± 11 nmol/L (DRW). Maximal levels varied among individuals and ranged from 50-176 nmol/L. At 1 hour 21 ± 1 % of the metabolites were methylated and less than 2% of catechin and 3'MC were in unconjugated forms. Catechin was present as a sulfate conjugate and a conjugate containing both glucuronide and sulfate moieties. On the other hand 3'MC was present primarily as a glucuronide conjugate.

At every time point, catechin was present almost exclusively as metabolites and the levels of these metabolites were independent of the ethanol content of the wine. Catechin and its metabolites were eliminated from plasma quickly and after 8 hours less than 30% of the maximal levels of metabolites remained in plasma.

CONCLUSIONS: The consumption of red wine over a couple of weeks clearly changes blood chemistry. The basis for this change cannot be the large accumulation of polyphenols now suggested.

The consumption of these substances over a longer period may increase plasma oxidizability by protecting the other constituent antioxidants. When a single dose of wine is consumed, the polyphenols appear in the blood, but the amount are small, and the elimination quite rapid, such that accumulation

would be minimal unless there were a tremendous change in metabolism with chronic ingestion . In addition, one of those polyphenols, catechin, is rapidly metabolized to methylated, glucuronidated and sulfated conjugates after the consumption of red wine. Ethanol in wine did not have a significant effect on the levels of the metabolites.

Importantly, very little free, unmetabolized catechin was present in plasma at any timepoint. Therefore, if wine polyphenols act as protective nutrients after wine consumption, the active form(s) are likely to be metabolites which are far more abundant in plasma than the free form.

LES POLYPHENOLS DU VIN ET LE SYSTEME D'HEMOSTASE

Professeur Giovanni DE GAETANO

Directeur Consorzio Mario Negri Sud, Italie



Je vais passer en revue aujourd'hui avec vous les bases biologiques des observations épidémiologiques, en l'occurrence l'idée selon laquelle le fait de boire des boissons alcoolisées donnerait un effet protecteur vis-à-vis de la maladie cardio-vasculaire.

Les maladies cardio-vasculaires sont essentiellement dues à deux processus, l'artériosclérose et la thrombose. Il est important de savoir s'il y a une corrélation entre ce phénomène et le fait de consommer du vin. Nous savons que le vin contient de l'alcool et des polyphénols, donc il faut regarder les rapports entre ces deux pôles.

On sait, historiquement, que les lipoprotéines HDL et LDL sont importantes, les propriétés antioxydantes des composantes du vin aussi. Par ailleurs, il peut exister des effets sur le tonus vasculaire médié par l'oxyde nitrique sur les facteurs hémostatiques, les plaquettes et les facteurs de la coagulation qui pourraient contribuer à la formation de la thrombose et des occlusions. Des données récentes suggéraient que des interactions entre les cellules de la paroi vasculaire qui sont si importantes pour établir les propriétés du flux sanguin seraient influencées par les composantes du vin.

Il existe plusieurs composés dans le vin. Un composé a été récemment trouvé dans notre laboratoire, il s'agit de l'hydroxyle tyrosol qui est un antioxydant puissant dans le vin. On ne l'avait pas détecté préalablement dans le vin, seulement dans l'huile d'olive. Je vous rappelle aussi que l'aspirine est un phénol. L'aspirine possède une structure qui est très semblable à certains composés qui se trouvent dans le vin.

Puisque l'aspirine est un facteur puissant anti-thrombotique et qui protège contre la maladie cardio-vasculaire, ce n'est pas surprenant peut-être que les composés présents dans le vin contribueraient ou partageraient certaines des caractéristiques de l'aspirine.

Le resvératrol est très intéressant aussi. Par sa formule le resvératrol appartient à la famille des oestrogènes, et le resvératrol possède une structure très semblable au tamoxiphène. Le tamoxiphène étant une drogue très puissante anticancéreuse. On l'utilise par exemple dans le traitement du cancer du sein. Donc, les composés présents dans le vin sont très intéressants à cet égard, non seulement pour leurs propriétés

antioxydantes mais parce que leur structure est tellement semblable aux composés qui sont utilisés dans le traitement de certaines maladies.

Nous disposons de nombreuses données épidémiologiques qui suggèrent que le vin ou la consommation modérée de vin protège contre la maladie cardio-vasculaire. Ce sont des données qui concernent l'apport en flavonoïdes par rapport à certaines alimentations. La protection contre la maladie coronovasculaire peut être supérieure à 50% lorsque vous consommez des flavonoïdes par rapport à une alimentation pauvre en flavonoïdes.

Certaines études ont corrélé l'apport de flavonoïdes et le risque à long terme de la maladie cardio-vasculaire, mais aussi le risque du cancer. Ces deux pathologies ne sont pas si différentes l'une de l'autre. Elles possèdent beaucoup de mécanismes en communs. C'est pour cette raison que dans beaucoup d'études épidémiologiques on a trouvé un effet protecteur contre ces deux pathologies à la fois.

En ce qui concerne les polyphénols présents dans le vin, quels sont leurs effets ?

L'effet le plus classique c'est la possibilité de réduire l'oxydation des LDL. Certaines études qui remontent à quelques années maintenant ont montré que les polyphénols présents dans le vin sont plus puissants que certains composés classiques tels que la vitamine E. A une époque, avant de connaître le paradoxe français il fut démontré que les flavonoïdes pouvaient inhiber le métabolisme de l'acide arachidonique, et donc la thrombose. Un certain nombre de ces composés inhibent aussi le développement de l'agrégation plaquettaire et la synthèse du thromboxane. Les effets obtenus étaient plus élevés avec ces composés qu'avec des agents stéroïdiens anti-inflammatoires. Il y a d'autres données qui tendraient à montrer que le resvératrol et la quercétine peuvent empêcher certains mécanismes qui jouent un rôle dans la thrombose. Par ailleurs, on peut avoir un effet complémentaire avec ces substances naturelles et certaines anti-thrombotiques comme l'aspirine.

Ce sont des données françaises qui montrent qu'après administration de vin, l'agrégation plaquettaire peut être réduite. L'effet n'était pas spectaculaire mais était tout de même significatif.

Une autre contribution importante à cette argumentation biologique a été fournie par le groupe de FOLTS, il y a quelques années aux Etats-Unis. C'est une étude sur le chien, un modèle expérimental canin, qui induit l'occlusion d'artères coronaires par des plaquettes. Après l'introduction du vin rouge on obtenait un bon effet, non seulement après l'injection intraveineuse mais aussi après l'administration intragastrique, ce qui tendrait à démontrer que les composés présents dans le vin sont bel et bien absorbés.

En ce qui concerne les plaquettes humaines maintenant, on voit qu'il peut y avoir une inhibition par le biais du vin rouge ou des composantes du vin rouge, en particulier avec le resvératrol. Le resvératrol inhibe en fait l'agrégation plaquettaire mais aussi la libération de sérotonine induite par la thrombine et la catépsine-G. Le resvératrol empêche d'autres fonctions importantes des PMN, des neutrophiles, il inhibe l'agrégation des plaquettes stimulées par la thrombine et l'adhésion entre le PMN et les plaquettes. On pensait que les leucocytes PMN étaient importantes du point de vue immunologique, mais maintenant on sait qu'ils jouent également un rôle important dans le développement de la thrombose et dans de la maladie cardio-vasculaire. Le resvératrol empêcherait ainsi l'interaction entre les différents types cellulaires.

Les données du projet européen que nous développons en ce moment avec des collègues français, à Paris, Strasbourg, Barcelone et des collègues britanniques à Londres montrent que des extraits de vin rouge peuvent empêcher la synthèse de facteur tissulaire par les monocytes, c'est-à-dire le facteur qui initie la coagulation sanguine. Une molécule de facteur tissulaire peut engendrer, en une minute, plus d'un milliard de molécules de fibrine qui est le matériel qui contribue à l'occlusion artérielle. Si on peut jouer et influencer sur ce mécanisme, cela serait important pour empêcher le développement des thromboses. Les résultats montrent que l'extrait du vin rouge et du produit purifié issu du vin peuvent avoir un effet important sur la synthèse de ce facteur tissulaire. Cette expression qui est stimulée dans des cellules endothéliales est empêchée totalement si vous ajoutez des HUVEC+LPES+composantes du Cabernet-Sauvignon ; cela est un effet très intéressant sur le plan biologique et qui vient d'être découvert.

D'autres effets inhibiteurs ont été démontrés sur l'agrégation des neutrophiles, sur l'expression de certaines molécules adhésives et sur la libération d'élastase par les leucocytes.

A partir d'un modèle in vivo, l'activation d'un autre mécanisme a pu être mise en évidence. Il apparaît que le vin peut stimuler la synthèse de l'oxyde nitrique qui est produit de façon endogène par les vaisseaux sanguins. Le groupe du Professeur STOCLET, à Strasbourg, a obtenu une dilatation des artères des rats avec certains composés phénoliques, en présence de l'endothélium des vaisseaux. Cette dilatation est liée directement à la production, d'oxyde nitrique. Cette dilatation disparaît soit lorsque l'endothélium n'est pas présent soit lorsque la libération de l'oxyde nitrique est inhibée.

En utilisant un test qui s'appelle le test de saignement, le temps de saignement ; nous avons vu que le vin rouge augmentait le temps de saignement. Ainsi la thrombose expérimentale a pu être réduite de 50%. Ces effets n'ont pas été reproduites lorsque les

animaux prétraités avec le composé de vin rouge ont été traités avec un inhibiteur de l'oxyde nitrique qui s'appelle LNAME.

D'autres composés du vin tels que l'acide tannique peuvent augmenter le temps de saignement cet effet est aussi dépendant de la synthèse d'oxyde nitrique.

En ce qui concerne la quercétine maintenant. La quercétine a également augmenté le temps de saignement, mais cet effet n'est pas dépendant de la génération d'oxyde nitrique.

J'espère que l'on pourra expliquer ,à terme, tous ces phénomènes ce qui nous donnera des bases biologiques sérieuses pour nos observations empiriques que le vin est bon pour la santé.

Red wine polyphenols and the haemostatic system

Professor Giovanni DE GAETANO

Director Consorzio Mario Negri Sud, Italy

ABSTRACT

SUMMARY: The protective effect of moderate alcohol consumption on the risk of cardiovascular disease morbidity and mortality, as compared with abstinence, has been consistently shown in many epidemiological studies. Antiatherogenic alterations in plasma lipoproteins, particularly increase in high density lipoprotein (HDL) cholesterol, are considered as the most plausible mechanism of the protective effect of alcohol consumption on coronary artery disease (CHD). Other potential mechanisms contributing to the cardioprotective effect of moderate alcohol consumption include antithrombotic alterations of blood platelet function, as well as of the coagulation and fibrinolysis balance. Since early observations suggested that consuming alcohol in the form of wine might confer a protection against CHD above that expected from its alcohol content, many epidemiological studies have explored this possibility, by comparing specific alcoholic beverage types in respect to their relative capacity to reduce the risk of CHD. In parallel, experimental studies have been done, in which wine and wine-derived products have been tested for their capacity to interfere with molecular and cellular mechanisms relevant to the pathogenesis of CHD. Wine might indeed conceivably have other non-ethanol related beneficial effects. The biological rationale for such a hypothesis has been intrinsically linked to the enrichment in grape-derived, non-alcoholic components, that possibly make it peculiar in respect to other alcoholic beverages. In fact, while the mechanisms underlying the effects of alcohol on cardiovascular disease have been limited to lipid metabolism and the haemostatic system, those related to wine consumption have also been extended to specific antioxidant and vasorelaxant properties of its polyphenolic constituents.

* * *

Antiatherogenic alteration in plasma lipoproteins, particularly increase in high density lipoprotein (HDL) cholesterol, is considered as the most plausible mechanism of the protective effect of moderate alcohol consumption on cardiovascular disease. Other possibly contributing mechanisms include alterations of blood platelet function and of the coagulation/fibrinolysis balance.

The mechanisms through which wine might exert antiatherogenic and antithrombotic effects appear to be distinct from those of alcohol and are attributable to biological properties of its polyphenolic constituents, first of all their recognized antioxidant and radical scavenging properties. Inhibition of LDL oxidation, possibly delaying the onset of atherogenesis, might indeed represent an important target of the antioxidant activity of polyphenols.

Polyphenols have been also shown to be able to modulate the function of the different cellular components involved in the process of thrombosis.

Early reports had shown the ability of polyphenols to interfere with the arachidonic acid metabolism in both platelets and leukocytes, resulting in inhibition of platelet aggregation and reduced synthesis of pro-thrombotic and pro-inflammatory mediators, in vitro and in experimental models. These effects have been recently confirmed and extended.

The mechanisms by which polyphenols exert these actions appear to be multiple and not definitely clarified. Their antioxidant activity may be partially implicated since reactive oxygen species per se can exacerbate thrombotic processes through the induction of vascular cell damage, stimulation of cell growth and proliferation, and activation of both vascular and blood cells.

Several polyphenols have also been shown to be capable of interfering with several enzyme systems, critically involved in cellular

response, such as tyrosine and serine-threonine protein kinases, phospholipases, cyclo- and lipo-oxygenase. More recently, polyphenols have been shown to down-regulate the expression of adhesive molecules and tissue factor activity, induced by cytokines or chemotactic agents, in both endothelial cells and leukocytes, resulting in functional modulation of cell-cell interactions and procoagulant activities. From these studies, a novel and important mechanism has emerged, by which polyphenols might modulate specific function, i.e. the regulation of the expression and activation of genes induced by a variety of agonists in different cells. These observations have prompted several investigators to verify whether the biological activities of distinct polyphenolic compounds could be reproduced when they are used in their natural sources, such as wine and wine-derived products, in experimental models and in intervention studies in humans.

Studies with wine and wine- or grape-derived products

In vitro

Several reports have documented the vasorelaxant properties of wine and wine- or grape-derived polyphenols *in vitro*, showing that they are indeed able to relax precontracted isolated intact aortic rings. Reversal of polyphenol-induced vasorelaxation by inhibitors of nitric oxide (NO) synthesis as well as direct measurement of NO levels, suggest that the effect is mediated, at least in part, by enhancement of the synthesis and biological activity of NO.

The high content of anthocyanins and oligomeric-condensed tannins might account for the pronounced vasodilatory effect of red wines produced "en-barrique" - which means that the bunches of grapes are pressed and fermented with grape stems and that the wine matures in oak barrel - typical of Bordeaux and other Southern French areas and of some Italian regions, suggesting that there may be differences in the potency of biological effects between red and white wines and between wines produced in different ways. Therefore, not only the amount, but also the technology of wine production might account for lower CHD risk in certain French and Italian populations. Differences among wines should be therefore considered in drawing conclusions on the effect of wine consumption from epidemiological studies.

In the framework of the European Union FAIR project "Wine and Cardiovascular Disease" we are currently investigating the potential effects of red wine polyphenolic extracts (RWPE), provided by the Institut National de la Recherche Agronomique de France, on selected functions of vascular and blood cellular components of the hemostatic system.

The expression of tissue factor induced by exposure of human monocytes or human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) to bacterial lipopolysaccharide, was reduced up to 70% in both types of cells by coincubation with RWPE (5-50 µg/ml). Coculture of IL-1 β -stimulated HUVEC with polymorphonuclear leukocyte (PMN) resulted in increased release of endothelial-derived growth factors. Pretreatment of IL-1 β -stimulated HUVEC with RWPE, reduced platelet derived growth factor (PDGF) generation after subsequent PMN coincubation, in a concentration-dependent manner. RWPE, in the same range of concentrations, strongly reduced elastase release and the expression of the β 2-integrin CD11b/CD18 induced by the chemotactic peptide fMLP in PMN suspension. These results suggest that wine-derived polyphenolic compounds may interfere with several mechanisms involved in the progression of vascular damage. In fact, the expression of procoagulant activity by monocytes and endothelial cells plays a primary role in hemostasis following tissue injury and in the pathogenesis of thrombotic events. On the other hand, the expression of adhesive molecules may contribute to localize cells at site of damage, to establish cross-talk among the different types of cells and to promote thrombus formation.

Experimental models

The antithrombotic potential of wine and wine-derived compounds has been firstly documented in a model of mechanical stenosis and intimal damage of coronary arteries in dogs, in which platelet-mediated thrombus formation and consequent cyclic flow reduction (CFRs) in coronary blood flow, were eliminated by the intravenous (i.v.) administration of red wine. At the same doses, the effect of white wine was not significant. The observation that red wine and grape juice were also effective when administered intragastrically (i.g.), suggest that these compounds are efficiently absorbed and transported into the bloodstream. *Ex vivo* platelet aggregation in

response to collagen in whole blood was also found to be decreased at the time of CFRs elimination. Aggregation response to thrombin was also reduced in platelets from rats after prolonged supplementation with red wine and grape seeds extracts, mainly composed by tannins, at an extent above that reached by a comparable dose of alcoholic solution (6% ethanol by volume). Furthermore, in the same model, the platelet rebound effect (i.e. increase in platelet response to thrombin) associated to ethanol deprivation was not observed in rats receiving red wine. Again in rats, supplementation in drinking water with red wine for ten days resulted in prolongation of bleeding time, decreased *ex vivo* platelet adhesion to fibrillar collagen and in the reduction of experimental thrombosis by ligation of inferior vena cava. Alcohol-free red wine was almost as effective as the original beverage, while white wine was almost ineffective. The role of polyphenols, whose content was indeed several fold higher in red wine as compared to white wine, was strengthened by the increased radical trapping antioxidant activity measured in the plasma of rats given red wine. Although ethyl alcohol by itself did not affect hemostatic parameters, it showed a trend to decrease thrombus weight after chronic administration, confirming the antithrombotic properties of long-term alcohol consumption, although suggesting a different mechanism from that of non-alcoholic red wine components. The effects of red wine were also observed after acute treatment by *i.v.* injection, and in all cases were prevented by the NO inhibitor L-NAME, suggesting that the alcohol-independent effects of red wine may modulate primary hemostasis and prevent experimental thrombosis by interference with the NO pathway. Among the different polyphenolic components of red wine, tannic acid and quercetin were able to prolong bleeding time in a time and dose-dependent manner; the effect of tannic acid, but not that of quercetin, was reversed by L-NAME, suggesting that these compounds may exert an antithrombotic effect through different mechanisms.

Studies in humans

Several studies in humans have explored the possibility that wine consumption may limit

thrombotic tendencies linked to platelet activation or to the coagulation/fibrinolysis balance. The antiplatelet activity of wine polyphenols observed *in vitro* and in experimental animal models, seems not to confer significant benefit, above that offered by alcohol itself. One explanation is that the effects of ethanol might be already maximal, with no additional anti-platelet activity when polyphenols are present; alternatively, during short periods of consumption, polyphenols are absorbed in amount insufficient for additional anti-platelet effects. On the other hand, although observational studies reported higher levels of fibrinolytic activity among drinkers than non drinkers, independent of the effect of alcohol on HDL cholesterol, results from interventional studies do not allow to draw definite conclusions on the benefit of alcohol consumption, under any form, on fibrinolysis. The discrepancies in the results from various reports underlie the need of consistency in the design of the studies, in the methodologies used to assess the modification of end-point parameters, as well as the association between biochemical and pathological events. Also, assessment of the structural and chemical composition of the polyphenolic component of the different beverages or mixtures used in the experimental models and in studies on humans is detrimental, since both the biological effects and the bioavailability may vary depending on their physical and chemical characteristics. Absorption from the diet is indeed a prerequisite for a possible causal relationship between intake of polyphenols and prevention of cardiovascular disease. Owing to the great variability of these compounds and their presence as complex mixtures in different sources, the study of their availability and their physiologic and nutritional effects, is a straightforward matter. The information on the extent of the absorption, the permanence in the body and the metabolic fate of ingested polyphenols is limited; few studies have however provided an estimate of the extent of polyphenols absorption from wine in humans. The biological effects observed in experimental models as well as in some studies in humans suggest that these compounds may be sufficiently absorbed to explicate their biological activities.

LES ASPECTS SOCIAUX ET LEGAUX VIS-A-VIS DE LA CONSOMMATION DE BOISSONS ALCOOLIQUES EN FINLANDE

Docteur Pentti KARHU

Control Agency for Welfare and Health, Finlande



Monsieur le président, Mesdames, Messieurs, j'arrive de la Finlande qui est un petit pays qui n'a que cinq millions d'habitants, mais les intervenants précédents ont déjà parlé de notre pays ce qui tendrait à prouver que nous avons une relation spéciale avec l'alcool dans notre pays. Les intervenants précédents nous ont également parlé des façons de promouvoir notre santé en augmentant la consommation des composés bénéfiques, surtout les composés qui se trouvent dans le vin.

Mais personnellement, au contraire, on m'a demandé de parler de l'autre aspect de la consommation d'alcool.

Malheureusement, nous savons que même si l'alcool peut avoir des effets bénéfiques, il y a également de grands effets néfastes qui sont provoqués par la consommation d'alcool. Au début, quand on m'a demandé de parler de cet aspect de la consommation d'alcool, j'étais un peu préoccupé, je me demandais comment je pouvais présenter ces thèmes à VINEXPO où des spécialistes de partout dans le monde se sont réunis pour déguster de bons vins et promouvoir les ventes de vin. Cependant, je sais que les problèmes liés à l'alcool sont une préoccupation constante pour toutes les personnes qui participent dans cette industrie et j'avais également vu un lien entre les vins de qualité et la prévention, puisque, sans doute, les vins de qualité sont moins que toutes les autres boissons alcoolisées responsables d'intoxications dues à l'alcool. Et les personnes qui apprennent à apprécier les propriétés organoleptiques de ces produits sont, plus que tout autre groupe de consommateurs, vulnérables à des problèmes sévères d'alcool.

Nous savons que l'alcool est un compagnon de l'humanité depuis plusieurs millénaires et les boissons alcoolisées ont suscité des émotions controversées longtemps avant la découverte des flavonoïdes ou des polyphénols. Et même si les gens des époques reculées ont ressenti quelques effets bénéfiques, pas nécessairement pour leur santé

dans le long terme mais très immédiatement, c'était agréable, ils se préoccupaient quand même des dommages aigus provoqués par la consommation de l'alcool.

Il y a un grand nombre d'écrits très anciens où l'on met en garde le consommateur contre les effets néfastes de l'alcool, et il y avait même des limites légales sur la consommation des boissons alcoolisées dans les temps anciens. Ni les efforts préventifs, ni les politiques de restriction de la consommation ne sont nouveaux dans nos sociétés. Il est particulièrement important de rappeler que quand l'utilisation de l'alcool s'est répandue à travers le monde, en particulier dans les cultures où les matières premières étaient cultivées, l'alcool formait rapidement une partie de l'alimentation habituelle de tous les jours, et dans ces pays-là le produit qui a été consommé c'était bien sûr le vin et même si la consommation totale était élevée, la consommation par épisode était rarement excessive. Mais dans d'autres cultures l'alcool est devenu plutôt une drogue pour se saouler. Et même si dans ces cultures la consommation d'alcool était relativement basse globalement, il y avait ce désir très fort de boire par épisode qui a créé un certain niveau de tristesse et de problème dans la population. Dans ces pays-là, les produits consommés étaient plutôt la bière et plus tard les alcools forts. Il est compréhensible que dans ces cultures s'est développée une attitude vraiment blanc et noir vis-à-vis de l'alcool et des mouvements. La tempérance ou la prohibition sont devenus très importants dans ces pays. C'est la raison pour laquelle il y a eu deux approches différentes à la prévention.

Toutes les cultures sont préoccupées par les effets néfastes de la consommation d'alcool, mais dans les pays consommateurs de vin, c'est plutôt l'aspect addictif de la consommation qui est considéré comme étant le problème de base. Il y a, à ce niveau, une approche liée à ce que l'on appelle les dommages. Mais dans les pays consommateurs de spiritueux, la politique vise plutôt les dommages aigus à cause des problèmes d'intoxication, et la consommation d'alcool est considérée comme étant un problème de société en général. Dans ces cultures, l'approche de la prévention est plutôt concentrée sur la consommation d'alcool en général, et cette approche s'appelle une approche orientée vers la population. Derrière cette attitude il y a la croyance que dans la société plus le nombre de personnes qui boivent est grand, plus grand sera le nombre de personnes qui passeront d'une consommation modérée à une consommation excessive et finiront par abuser de l'alcool.

Cette approche orientée vers la population est arrivée à son apogée, au début de ce siècle, avec la prohibition totale de la consommation d'alcool dans plusieurs pays scandinaves, y compris la Finlande, ainsi qu'aux Etats-Unis. Cette législation a été mise en place afin de résoudre tous les problèmes liés à l'alcool. Nous savons que certains rêves meurent plus rapidement que d'autres, et c'est ce qui s'est passé avec le rêve

d'une solution définitive au problème de l'alcool. Nous pourrions dire que la prohibition a atteint son objectif dans le sens où la consommation globale a diminué, mais les effets secondaires n'étaient pas supportables. Le respect du droit de la législation a diminué, on a floué la loi et nous savons tous que le commerce illégal de l'alcool a formé la base d'une criminalité organisée inexistante jusque là. Donc, ces expériences de prohibition ont prouvé une chose, c'est que toute stratégie de prévention de l'alcool, pour être faisable, a besoin, sinon d'un soutien franc de la population, au moins d'une acceptation par le public. Il faut au moins que cette stratégie corresponde à la tolérance du public. C'est l'un des problèmes les plus importants puisque l'attitude vis-à-vis de l'alcool diffère d'un individu à l'autre, d'une culture à l'autre. Souvent, le seul facteur commun semblerait être que les gens ont une attitude très réservée vis-à-vis des restrictions qui ciblent le droit de l'individu à choisir ou à prendre sa propre décision concernant sa consommation de l'alcool et leur propre mode de vie. Etant donné ces faits, il est facile de comprendre que la solution définitive pour une politique de prévention parfaite, recherche encore son inventeur.

Nous savons que le concept de prévention recouvre un grand nombre de méthodes, ce qui fait que souvent nous ne savons pas clairement ce que nous voulons vraiment prévenir. Si l'objectif, en principe, est d'empêcher les effets néfastes, nous savons que ceux-ci résultent de la consommation soit à l'excès, soit d'une consommation dans une situation non appropriée. Donc, nous ne pouvons pas parler des effets néfastes sans parler des types de consommation. La consommation d'alcool pourrait être classée dans quatre catégories. Il y a des effets néfastes dans chaque type de consommation. Ce qui est très connu, par exemple, c'est la consommation épisodique à l'excès ; cela veut dire que quelqu'un consomme vraiment à l'excès à un moment donné. Les effets néfastes de ce type de consommation sont en particulier les accidents de la route, les blessures, la violence domestique, les problèmes d'ordre public, le crime et l'empoisonnement par l'alcool, des comportements irrationnels, et j'ai un peu peur que tout le monde qui consomme de l'alcool connaisse de temps en temps ces comportements qu'il regrette après. Il y a également ce que je pourrais appeler des problèmes de manque, l'effet de manque. On connaît très bien le mal aux cheveux ; c'est un symptôme très connu.

En plus de ce type de consommation par épisode, il y a également le problème de la consommation excessive chronique qui dépasse les limites recommandées aux niveaux quotidien, hebdomadaire et mensuel pour une consommation responsable d'alcool.

En plus des problèmes que connaissent les buveurs par épisode, il y a également des effets à long terme sur la santé.

Ensuite, nous arrivons à l'addiction, c'est-à-dire aux personnes qui sont vraiment alcooliques. Dans le pire des cas, les personnes ne peuvent plus fonctionner dans la société et c'est un comportement autodestructeur. Donc, ce sont des problèmes de consommation d'alcool excessive.

Mais la consommation modérée peut être dangereuse dans certaines situations. Il existe également des problèmes, par exemple quand on conduit. En Finlande il y a un grand nombre de lacs, et le fait de conduire un bateau en état d'ivresse représente également un problème important chez nous. Il est également dangereux de boire de l'alcool pendant la grossesse, pendant certaines maladies, et également sur les lieux de travail, même une consommation de petite quantité peut être dangereuse dans la situation du travail. Nous savons qu'aucun pays n'est exempt de ces problèmes de consommation d'alcool. Et ce ne sont pas des phénomènes distincts, ce sont des facettes du même problème, puisqu'il n'y a jamais des personnes qui ont une consommation excessive chronique sans qu'il y ait des buveurs par épisode, et nous savons que la consommation d'alcool par épisode est un facteur présent également au début de l'alcoolisme. Donc, même si nous avons entendu dire que l'alcool peut être bénéfique, nous ne pouvons pas choisir d'ignorer ces problèmes qui sont tout à fait réels.

Je vais simplement prendre un exemple des problèmes liés à la consommation d'alcool et cet exemple est très connu. C'est le fait que la consommation d'alcool à l'excès peut entraîner un syndrome appelé syndrome d'alcoolisme foetal (SAF). Ce risque a été communiqué de façon très efficace auprès des femmes enceintes. En Finlande, par exemple, nous travaillons avec les services de maternité dans les hôpitaux et les cliniques pour communiquer sur ce problème à toutes les femmes enceintes, et puisque la santé de leur bébé est tellement importante pour ces femmes enceintes, dans bien des cas elles arrêtent complètement de consommer de l'alcool ou tout au moins elles réduisent leur consommation à un niveau très faible. Cependant, cette politique n'a eu pratiquement aucune influence sur le nombre de nouveaux cas de SAF constaté en Finlande. La raison en est que le SAF résulte d'une consommation vraiment excessive d'alcool, et les femmes qui abusent de l'alcool sont incapables de diminuer leur consommation d'alcool puisqu'elles vivent dans un environnement avec des problèmes personnels et il n'y a aucune aide pour les aider à résoudre leurs problèmes. Il ne suffit pas de leur dire : " Mais c'est dangereux pour la santé de votre bébé. " Il est donc important d'avoir une approche consistante et globale concernant l'alcool et la prévention des problèmes.

Les politiques globales contre l'alcool peuvent être classées en quatre catégories : l'éducation sur l'alcool, l'intervention, les limitations juridiques, et l'imposition et les

politiques de prix. Ces méthodes sont utilisées dans toutes les sociétés que leur attitude soit liée aux dommages de l'alcool ou à la population en général. Les prix sont une méthode très utilisée. L'éducation est très répandue parce que les bénéfices potentiels sont énormes. Il y a très peu d'opposants à l'éducation sur l'alcool, et cela représente un défi presque illimité à la créativité des gens, les possibilités de trouver quelque chose de nouveau. C'est un domaine très prometteur.

L'éducation sur l'alcool, en principe, prend deux chemins. Premièrement il y a des interventions au niveau scolaire ; c'est une possibilité très intéressante pour s'adresser à des personnes du même âge en même temps. J'aimerais dire que même l'O.I.V. depuis presque cinq ans travaille pour lancer son propre programme d'éducation au niveau scolaire. C'est un programme très intéressant qui souhaite influencer au niveau des connaissances et du comportement et réduire les problèmes liés à la consommation d'alcool. C'est une approche très sympathique, mais nous verrons plus tard s'il est possible de l'appliquer dans le secteur de l'éducation dans les pays nordiques où il y a une attitude très restrictive. Il y a également un certain nombre de campagnes de publicité autour de l'alcool qui ont pour but d'attirer l'attention sur des problèmes particuliers, comme par exemple la consommation de l'alcool avant de prendre le volant, ou bien les problèmes liés à la consommation par épisode.

Mais je pense qu'il faudrait quand même se demander si tous ces efforts ont eu une influence quelconque sur les attitudes et les comportements des personnes. Il est très difficile de répondre à cette question parce que c'est un processus à très long terme qui concerne un grand nombre de facteurs. L'impact d'une campagne d'éducation autour de l'alcool est très difficile à évaluer. Les méthodes d'évaluation, en général résident sur des questions posées à la suite de la campagne de publicité pour savoir si les gens s'en souviennent. Est-ce qu'il l'ont vue ? Est-ce qu'ils se souviennent du message de publicité ? Et s'ils connaissaient la campagne, est-ce qu'à leur avis elle a atteint son objectif ? Mais personne ne sait ni ne peut même deviner si cela va changer les habitudes de consommation d'alcool de ces personnes-là. Il est particulièrement important de se souvenir que les années de l'adolescence, l'éducation sur l'alcool, et l'environnement de la personne sont des éléments les plus efficaces. Si le message transmis par les adultes, les parents, les *media*, les vedettes de cinéma et si les messages sont en conflit, il est facile de deviner lequel est le mieux reçu par les jeunes.

Si la prévention échoue, il y a les politiques d'intervention. Je manque de temps donc je ne parlerai que du niveau d'intervention le plus important. Le niveau d'intervention le plus important a lieu au niveau du contact sur la santé. Les médecins et les infirmières ont été formés pour poser des questions sur la consommation d'alcool dans les visites

médicales. Ils posent des questions concernant les consommations, les quantité et les habitudes de consommation. A ce stade on peut mesurer peut-être le niveau d'alcool consommé. Les résultats de ce type d'intervention ont été très prometteurs. En fait, une discussion de cinq minutes, très souvent, peut avoir un effet sur la consommation et les habitudes de consommation d'alcool des patients.

Il y a d'autres types d'intervention qui sont très importants, surtout sur le lieu du travail, ou à l'hôpital où le malade a déjà besoin d'un traitement spécifique. Une problématique, bien sûr, c'est également le médicament puisque s'il y avait un médicament pour empêcher le désir de l'alcool, ou pour empêcher le mal aux cheveux, nous pourrions peut-être oublier les effets néfastes de la consommation d'alcool. Nous savons que depuis une cinquantaine d'années tout ce que nous avons vu c'est un système avec des médicaments pour la prévention et des vitamines à prendre le lendemain d'une cuite. Maintenant il y a de nouveaux médicaments qui ont été développés mais nous attendons encore une véritable avancée dans ce domaine au niveau médical. Malheureusement, il faut recourir aux bonnes vieilles méthodes.

La législation restrictive, nous savons qu'elle est très utilisée dans les pays où l'approche est orientée vers la population ; il y a des monopoles de distribution d'alcool, des limites minimum pour l'achat et la consommation d'alcool, la publicité n'est pas permise, ou bien les heures d'ouverture des débits de boissons ou des magasins où il est possible d'acheter de l'alcool sont contrôlés. L'effet de ces mesures législatives est beaucoup discuté, autant que l'éducation et l'intervention. Surtout les restrictions sur la publicité c'est un sujet très controversé. Mais du point de vue des autorités de santé publique, il est frustrant de voir que le message publicitaire peut aller à l'encontre des messages qu'on essaie de promouvoir au niveau des campagnes de santé publique.

Ma conclusion c'est qu'une stratégie globale de l'alcool n'est pas faisable s'il n'y a pas une collaboration entre les différents groupes d'intérêts, et il faut le soutien très ferme de la majorité de la population. Etant donné tous les problèmes avec les opinions individuelles ou les opinions culturelles, nous pouvons être sûrs que le nœud gordien de la prévention de la consommation à l'excès d'alcool ne peut être rompu d'un coup. C'est un travail de longue haleine.

PREVENTION: HARM-REDUCTION OR HEALTH-PROMOTION

Doctor Pentti KARHU

Control Agency for Welfare and Health, Finland

ABSTRACT

The organisers of this symposium have kindly given me the opportunity to handle a subject which is frequently discussed at conferences and meetings of health professionals or alcohol researchers but may seem strange at Vinexpo where experts from all over the world have convened to taste good wines and to promote their sale.

However, alcohol-related harms worry everybody involved in alcohol business. And perhaps there even is a special link between quality wines and prevention. Quality wines, are without doubt less than other alcoholic beverages consumed for intoxicating purposes and people who learn to appreciate the organoleptic properties of these products more than their alcohol content form the consumer group least vulnerable to severe alcohol problems. On the other hand adoption of moderate drinking habits is a crucial precondition for a genuine interest in quality products.

Anyway, although participants of this symposium may have varied views upon alcohol prevention and the measures used to promote healthy lifestyle, I have a strong feeling that all of us share the opinion that alcohol-related harms are so severe that societies cannot just sweep the problem under the carpet. At preventive work all resources are needed and it is a constant challenge to health officials to improve their collaboration with commercial sector in search for an effective, relevant and feasible prevention policy.

The background:

Alcohol has been a companion of mankind for several thousand years and all through its history it has aroused controversial feelings. On one hand it is a natural part of our culture and social habits, while on the other hand it gives rise to a number of severe social and health problems if used the wrong way.

In the early days of alcohol's history the acute effects caused the major worry. There are numerous old writings which warn their readers of binge drinking and its consequences. In many cultures these early efforts of alcohol education were even supported by legislative rules. So, neither preventive work nor restrictive alcohol policy are any new ideas in concerned societies

During the centuries alcoholic beverages spread out to the whole world. In some cultures, particularly in those where essential raw-materials, particularly grapes were cultivated by the inhabitants, alcohol soon turned to be a part of normal daily nutrition. The product most consumed was wine and although the overall consumption was high the consumption at one event was seldom too excessive.

In some other cultures alcohol rather became a drug for intoxication. In these cultures the overall alcohol consumption was relatively low but the craving for binge drinking caused very visible misery amongst the people. The product most consumed was first beer and later when the distillation skill was invented strong liquor. These cultures were very fertile breeding grounds for black-and-white attitudes towards alcohol and such popular movements as temperance movement became important players in the alcohol policy field.

Two prevention approaches

In all alcohol consuming cultures there is today a concern about the harmful effects of alcohol and a general understanding that they should be prevented. However, the different drinking patterns have led to different approaches to tackle problems. In wine-consuming countries the addictive way of drinking is seen as the basic problem. On the other hand only a limited number of the population is at risk of this addiction and so there is no reason to do any harm to the large majority who can manage their drinking. The prevention

approach resting on this way of thinking is dubbed **harm-related approach**.

In spirit-consuming countries the drinking patterns result more frequently to acute harms due to heavy intoxication and alcohol drinking is widely seen as a problem to the whole society. In these circumstances the prevention approach rather focus on the overall consumption of alcohol by the whole population than on only the visible problems. This approach is dubbed **population-oriented approach** and behind this approach there is a belief that a great majority of alcohol consumption is harmful and the more drinking there is in a society, the greater will be the number of people proceeding from moderate drinking to heavy consumption and finally to abuse. The population-oriented approach reached its culmination in the beginning of this century when a total prohibition was enacted in several Nordic countries and in the USA in order to solve all alcohol problems forever.

In search for alcohol strategies

Some dreams die fast and that's what happened with the dream of a final solution. Although prohibition achieved its goal in the sense that the overall consumption of alcohol reduced, the side-effects were unbearable. General obedience of law decreased substantially and the illegal trade around alcohol gave a breeding ground to organised criminality.

Although there still are cultures where, mostly by religious motives, alcohol is either forbidden or ignored, the experiences of prohibition proved one thing: any alcohol prevention strategy in order to become feasible, needs - if not downright public support or acceptance - at least that it works within the limits of public tolerance. Unfortunately the attitudes towards alcohol differ from one individual to another and from one culture to another and often the only uniting factor seems to be a very reserved attitude towards restrictions which target on individuals' right to make their own decisions concerning their own lifestyle. Given these facts one can easily understand that the final solution for a perfect prevention policy is still seeking for its inventor.

But in spite of huge difficulties there has been no lack of prevention efforts ranging from global strategies to local activities to single prevention campaigns. Under the conceptual umbrella 'prevention' so many measures are

employed that it can sometimes be unclear what do we really want to prevent.

The goal in principle is to prevent the harmful effects of alcohol. As these harmful effects are a result of drinking alcohol excessively or in the wrong situation the goal in practise is to prevent problematic drinking which for a further examination can be classified in four groups.

- binge drinking (excessive drinking at one event)
- excessive overall drinking exceeding the daily, weekly and monthly recommendations on responsible drinking
- addictive drinking
- drinking in certain situations where abstinence is needed

The harm effects are correspondingly:

- accidents, injuries
- domestic violence
- public disorder, crimes
- acute health effects
- irrational behaviour
- withdrawal problems, lost productivity

- health effects in the long run

- alcoholism
- social deprivation
- social and health self-destruction

- drinking while driving or boating
- drinking during pregnancy
- drinking during illness
- drinking at work

No alcohol consuming society is free from any of these drinking problems or consequential harmful effects and they are neither any separate phenomena but more different facets of the same problem. The prevailing drinking pattern influence to some extent on their emergence but there is seldom excessive overall consumption without temporary binge drinking and the hedonic tendency behind binge drinking is also an important factor in addictive drinking.

Some well-known examples illustrate this matter. The risk involved in drink-driving is remarkably high. The dissemination of this fact has been included in all possible alcohol education programmes, it has been the endless topic of different information campaigns and the fatal consequences are repeatedly exposed in the headlines. Besides

there is a risk of heavy punishments if caught for violating drink-driving rules. If people's behaviour were in any relationship to the awareness of risks, drink-driving had disappeared already a long time ago. But it hasn't which partly is due to the fact that many of those violating the rules suffer from severe alcohol problems. No measure targeted on only drinking and driving is effective without measures influencing on their drinking habits.

The same applies to another perhaps even more illustrative example. Today it is well known that heavy drinking during pregnancy has detrimental effects to the foetus and subsequently the new-born baby can suffer from a FAS-syndrome. Also this risk has been disseminated very effectively, for instance in Finland by the maternity clinic services. In most cases the health of the baby is so important to mothers that they either cease their alcohol use totally or reduce it to a very low level. However, this hasn't influenced so much on the number of new FAS-cases. And here again the problem is that FAS is mostly a result of very heavy drinking and these abusive mothers are helpless in their efforts to decrease drinking if their living environment and personal problems are not tackled in a comprehensive way.

A comprehensive alcohol policy

Comprehensiveness is the crucial demand in all preventive work – whether regarded as harm-related or population-oriented. Preventive measures may be of varying efficacy, but no single measure will be effective if taken in isolation. The success of preventive measures hinges on their interaction and prevention is not only a substance-matter. In the matter of fact the misuse of alcohol is too often linked to other complicated social problems and in the long run alcohol problems can be alleviated by improving the living conditions and educational possibilities of the most vulnerable groups.

However, comprehensiveness applies also to a less far-fetched approach to alcohol problems. Whether the approach is harm-related or population-oriented and whether it is called alcohol policy, prevention strategy or alcohol programme it has to target different population groups, different drinking habits and different consumption levels. It has to be pursued at all levels in the society, at national, regional and local levels. And it has to be

effective, culturally relevant and feasible. And if the inhabitants are asked they should be targeted only on those others who behave themselves disturbingly – never on my own right to do my own decisions.

Given these requirements it is no wonder that the practical approaches in different cultures and at different levels vary largely. However, the measures used can roughly be classified in four groups.

- alcohol education and information
- intervention
- legal restrictions
- taxation and pricing

Alcohol education

Alcohol education is the prevention method most used and one can easily understand the reason. The potential benefits are overwhelmingly great, reaching across the whole population at the same time as they offer the opportunity to focus upon special problems and special target groups. It has few opponents and it gives an almost endless challenge to people's creativity. In other words, it's full of promises.

In alcohol prevention one of the most important goals is to delay the alcohol debut for youngsters so that they refrain from using alcohol during the growing years. In this sense alcohol education has particularly good opportunities in schools. The children can be reached easily and the education can be targeted to a fixed age group.

In most countries there is some alcohol education in schools although this education mainly deals with only alcohol physiology and consequently the harmful effects of being intoxicated. Because of alcohol's multidisciplinary nature, alcohol issues are also more or less touched during other lessons but evidently there are only few efforts to tackle the problem in a comprehensive way. So it is reason to mention that the O.I.V. has for almost five years worked seriously in order to launch it's own educational program for schools. This program has now been submitted to the General Assembly and will be discussed next month in Mainz. The ambitious goal of this program is to give an overall picture of alcoholic beverages, production, properties, harmful as well as beneficial aspects; all in all develop both the knowledge and the behaviour and thus promote moderate drinking. The

approach is very sympathetic but it will remain to be seen how this idea is sold to the educational sector in restrictive Nordic countries.

Most visible side of alcohol education is the great variety of different alcohol campaigns. They are often aimed to attract attention towards some special problem like drinking and driving or drinking and boating or their purpose is to emphasise the problems due to binge drinking or other irresponsible drinking.

The resources used to alcohol education and preventive alcohol information are significant and in many countries this work has continued for decades. This gives a good reason to ask whether these efforts have had any influence at all on people's attitudes and drinking habits. This question is difficult to answer. Influencing people's attitudes is a long-term process and in this process there are numerous factors involved. In many Mediterranean countries for instance, alcohol consumption has during last ten years decreased remarkably but hardly mainly because of vigorous alcohol education. On the other hand in Nordic countries the consumption today is two or even three times higher than some thirty years ago but one can ask if it could be even higher without alcohol education.

The impact of one single alcohol campaign is also difficult to evaluate. The normal evaluation method is to ask afterwards whether people remember the campaign or not and further if they remember the message of the campaign. If they do, the campaign has fulfilled its purpose. Whether these people are going to change their drinking habits remains to be anybody's guess.

One illustrative example is the concept of drinking units which was launched in UK and Denmark when researches found that people were not able to estimate their overall alcohol consumption because they had difficulties in comparing alcohol amounts in different alcoholic beverages. After vigorous campaigning the awareness of units increased substantially but so far I know people drink their units in same amounts as unit-free alcohol before.

Assessing on one hand the results and on the other hand the promises involved in alcohol education one has anyway to keep in mind that particularly during the adolescence years

the most important alcohol education is given by the environment. If the message given by parents, other adults, peers, pop idols and mass media to large extent differ from the message given by educators it's easy to guess which message wins.

Intervention

If prevention has failed there is the second way, the possibility to intervene. Very often alcohol education interacts closely with intervention measures because often the purpose of alcohol education is to learn people to recognise better the symptoms of problematic drinking and how to intervene.

The first intervention level is so simple as the drinker himself. Pointing out the symptoms caused by excessive drinking, people are urged to do something to their problems and they are also given information of different ways to get professional help. The same applies to family members, relatives and closest friends who are in a very important position if drinking problems begin to increase.

At second level the primary health care is of a special importance. In many countries doctors and nurses have been trained and encouraged to handle drinking questions as a part of their every-day work, like in routine health inspections or if there is some reason to suspect excessive drinking. People are asked about their consumption levels and drinking habits and for instance their gamma-GT level has been measured. The health problems and their possible connection to alcohol drinking are discussed. The results of this kind of intervention have been very promising and the studies indicate that people take these discussions very seriously and in effect also decrease their consumption.

Also at workplaces such symptoms like absenteeism and hangover can easily be recognised by other employees or superiors but in many cases people are unwilling to intervene in spite of increased accident risk and reduced productivity. One reason is that it's so unpleasant to contribute to a process which easily leads to losing the job. To avoid this many countries have introduced different employee assistance programmes often agreed between employers' organisations and labour organisations. These programmes include educating employees about alcohol and health, trained members of the workforce to intervene

if needed, occupational health services and the code of conduct if alcohol problems emerge. At tertiary level alcohol abuse is already severe and the patient needs special treatment. Although prevention and treatment are often regarded as two different things the purpose of treatment is also to prevent the harmful effects of alcohol drinking and treatment systems are an important part of alcohol prevention policies.

One special issue involved to treatment is medication. If there were pills to prevent craving for alcohol, to prevent hangover and to speed up the burning of alcohol in blood, we almost could forget the harmful effects of drinking. However, during last fifty years all we've got is antabus for prevention and some vitamins for the morning. Now the situation has changed a little and perhaps such new substances as naltrexon and akamprosate (Campral) may be small breakthroughs in the fight against abusive behaviour.

Legal restrictions

In those countries where population-oriented approach has the highest priority an essential part of alcohol prevention is targeted to whole population by legislative restrictions. These restrictions are supposed to reduce both demand for and supply to alcohol. Some cornerstones of legislative prevention are as follows:

- limited availability (alcohol monopolies, licensed on- and off-premises)
- minimum age limits for purchasing and possessing alcohol
- ban or restrictions on advertising
- opening times (on- and off-premises)

As the above-mentioned list indicates the difference between harm-related and population-oriented approaches is unclear. Like alcohol education and different intervention methods are included in all preventive strategies so there are also at least some legal restrictions in all countries. There are also some international standards like in the EU, where a council directive restricts alcohol advertising in the TV.

There is a constant discussion on the effect of legislative measures. Some of them, like minimum age limits, are generally accepted although the control may differ greatly from

one country to another. Some other rules, particularly the restrictions on advertising are more controversial. From health authority's point of view it, however is frustrating if advertising means are so free that the message given by advertising can strongly contravene the message promoted by health campaigns.

Taxation and pricing

Alcohol prices influence more than any other single factor on the demand of alcohol and further on the overall consumption. In contrast to a common belief all studies also indicate that all consumer groups ranging from moderate drinkers to heavy drinkers and even to abusers are sensitive to changes in prices.

Given this fact high alcohol taxation seems to be an almost ideal prevention method. It's effective and it's not only cost-effective but on the contrary brings a lot of money to state coffers. It can be targeted to different beverage groups in different ways depending on the risks involved and it can be used together with all other possible prevention methods and strategies.

However, all things have their cons and pros. Alcohol taxation is more than any other measure population-oriented, striking in the same effective way at all alcohol consumption whether moderate or excessive whether beneficial or harmful. Hence, it's testing all the time the limits of popular tolerance. In countries where alcohol taxation is particularly high, like in Nordic countries, the unregistered consumption is also high and this has created a good breeding ground to such attitudes and activities which forced these same countries to abolish their total prohibitions.

Conclusions

Alcohol prevention is a very comprehensive concept involving a great variety of activities pursued at many levels and by many actors. There is no easy way to achieve long-term results and there is no easy way to evaluate how prevention measures have influenced on the drinking habits. A comprehensive alcohol strategy is not feasible without large collaboration between different interest groups and finally without firm support of the majority of the population. Given all this one can be sure that this Gordian knot cannot be solved by one stroke of a sword.

ALCOOL ET TOXICOMANIE

Professeur Philippe J. PARQUET

C.H.U. de Lille, France



Monsieur le président, je sais que c'est la fin de la matinée, mais néanmoins nous avons à regarder quelque chose d'important, c'est-à-dire comment nos idées sont-elles susceptibles de modifier nos conduites et nos comportements et d'organiser différemment le fonctionnement de la société. Le problème qu'il m'a été demandé de traiter devant vous n'est pas plus mince que cela. C'est un problème tout à fait considérable.

Je voudrais, si vous le voulez bien, dans une première partie, essayer de montrer comment les différentes approches que nous avons d'un phénomène sont susceptibles d'avoir des effets considérables.

Lorsque l'on va dans un congrès de physiciens, on entend classiquement l'anecdote suivante, et je vous prie de m'excuser Mesdames, cette anecdote est un peu machiste. Lorsqu'une dame se promène dans la rue et tombe sur un trottoir le maire de la ville se dit qu'il va perdre une électrice et qu'il ne sera peut-être pas réélu aux élections suivantes car il n'aura pas bien entretenu les trottoirs. Lorsque cette même dame tombe dans la rue sur un trottoir, le chirurgien derrière elle se demande quelle pathologie il va découvrir chez cette dame qui est tombée. Lorsque c'est le mari de la dame, il se dit que vraiment elle est insupportable et que probablement ce jour-là, le jour du mariage, il aurait dû probablement prendre une autre décision. Si, par contre, c'est un Monsieur qui cherche aventure, il se dit que c'est peut-être une manière en relevant la dame qui à l'air, de l'extérieur, terriblement sympathique, d'avoir une aventure terriblement agréable. Mais si, par contre, c'est un physicien qui se trouve derrière la dame, il parle de la chute des corps et garde en tête l'expression $\frac{1}{2} mv^2$.

Ce que je voudrais, par cette anecdote vous faire passer, c'est le fait que chacun d'entre nous, nous avons une approche du phénomène et qu'en fonction de cette approche du phénomène nous en tirons des conclusions définitives.

Lorsque tout à l'heure un certain nombre de nos collègues ont parlé des molécules, cela représente l'abord produit. La référence produit est une référence parfaitement légitime, mais la référence exclusive au produit est-elle parfaitement légitime ?

Pendant très longtemps, les politiques de santé, les politiques sanitaires, les politiques législatives, réglementaires et fiscales se sont centrées uniquement sur les produits. Et quand on transpose cela dans le monde de la santé, on a une terminologie qui est à l'évidence basée sur cette référence exclusive au produit. Si je dis " alcool ", je vais dire " alcoolique ", si je dis " héroïne ", je vais dire " héroïnomane ", si je dis " cocaïne ", je vais dire " cocaïnomane ". Cette idée c'était que tout résidait dans le génie pharmacologique du produit et que le génie pharmacologique du produit était susceptible d'apporter des effets extraordinairement positifs pour la personne, ou extraordinairement négatifs pour la personne. Du coup, le paradoxe a toujours été de montrer que cette substance que l'on pensait si dommageable au sujet pouvait être très bénéfique pour le sujet.

Un grand nombre de produits qui agissent sur le système nerveux central ont été construits, ont été proposés pour soulager des difficultés, pour améliorer les conditions de santé, pour améliorer les conditions de la vie quotidienne. On s'est aperçu qu'à terme ces produits étaient susceptibles d'avoir des effets nocifs, et du coup ils ont eu une vague de purgatoire gravissime, et ensuite on les a réhabilités. L'abord produit est un abord qui a donné des effets extraordinaires. Prenons par exemple en France. L'abord produit a fait que l'on a fragmenté les champs de ceux qui souhaitaient aider les personnes en difficulté avec l'alcool, et on en a fait une unité avec un système budgétaire particulier, et tout ceci en dehors du régime général de la sécurité sociale ; donc, un régime dérogatoire. Lorsque l'on a parlé de drogues illicites telles que le cannabis, l'héroïne, la cocaïne, on a fait une catégorie à part de ces produits, on a construit un dispositif spécialisé, différent de celui de l'alcool et différent de celui du régime général de la sécurité sociale, et du coup on a fragmenté encore un domaine.

Ce qui fait que le citoyen et la citoyenne que nous sommes, si nous avons des problèmes de santé, par exemple des problèmes liés à une altération du fonctionnement de notre foie, ou une altération du fonctionnement de notre cœur, ou de notre agrégation plaquettaire, nous sommes dans le régime général de la sécurité sociale. Par contre, si cette altération est due à la consommation d'alcool, nous nous trouvons dans un régime spécialisé qui est le dispositif spécialisé alcool. Si, par hasard, ces problèmes-là sont liés avec la consommation de drogues qui ont été appelées drogues illicites, nous nous trouvons là pris en charge dans un dispositif spécialisé tout à fait différent. Et si par hasard je fume du tabac, je vais avoir droit à un autre système spécialisé. Ce qui fait que quand je viens vous voir parce que je suis en difficulté sanitaire et sociale, je consomme

du tabac, je consomme de l'alcool, je consomme du cannabis et j'adore l'extasie quand je veux passer une soirée ou une nuit à danser constamment, quel est mon interlocuteur ? quelle est mon interlocutrice ? Est-ce que je vais avoir cinq, six ou sept interlocuteurs, interlocutrices ? Est-ce que je vais avoir pour mes problèmes d'hypertension artérielle, est-ce que si par hasard en plus de cela je suis enceinte, vous voyez l'immense population qui doit se pencher sur ma santé et je vais me trouver là dans une fragmentation, ce n'est plus le champ qui va être éclaté, c'est ma personne qui va être éclatée.

Cette fragmentation est une approche faite par les théoriciens de la santé, par les théoriciens de la science, par les théoriciens de l'administration. C'est-à-dire que là, chacun d'entre nous a essayé de tailler son champ et a essayé de voir dans l'autre ce qui lui importait.

La grande révolution actuellement en santé publique c'est que les systèmes ne sont plus construits à partir des compétences de l'offre de soins que les gens peuvent faire, mais à partir d'un recentrage sur les besoins et attentes de la population, et que ce sont les besoins et attentes de la population qui doivent déterminer les Organisations scientifiques, les Organisations sanitaires, les Organisations législatives et réglementaires.

Par ailleurs, quand on regarde les comportements de consommation des personnes, il est rarissime de voir qu'ils ne consomment qu'une seule variété de produits. C'est très facile chez les rats, chez les lapins, chez les autres primates, de montrer que l'on peut isoler un comportement, et un comportement de consommation, et un comportement de consommation d'une seule substance. Mais quelle est notre vie quotidienne ? Ce sont ces multicomportements de consommation, ce sont ces diversités des modes de vie, et donc, il est important de tenir compte de ce phénomène.

Quand on regarde les besoins et les attentes, les représentations et les attitudes de la population, on a constaté qu'il y avait un certain nombre d'entre nous qui étions très en difficulté avec la consommation des substances qui agissent exclusivement ou pour partie sur le système nerveux central, et qu'un certain nombre d'entre nous avons mis en place là un comportement original qu'on appelle le comportement de dépendance, qui est soutenu non seulement par des aspects cliniques particuliers mais qui est soutenu aussi par un *substratum* biologique, c'est-à-dire qu'il y a dans notre système nerveux central une nouvelle manière de fonctionner de celui-ci qui est largement qualifié actuellement et qui est très largement dépendant d'un système de neurotransmetteurs que nous appelons la dopamine. Ce comportement, une fois qu'il est installé, est définitif, c'est une réorganisation du système nerveux central. Par voie de conséquence cela crée un nouvel

état qui est susceptible de rester permanent et de donner un certain nombre de difficultés aux sujets.

Parmi ces caractéristiques de ce comportement de dépendance, il en est une qui intéresse beaucoup la société. C'est le fait que quand on est dépendant on restreint toutes ses activités autour de la recherche des moyens pour se procurer du produit, de consommer du produit, de se remettre des effets du produit, et toutes les autres activités deviennent moins passionnantes, moins intéressantes et, effectivement, non exécutées. Cela veut dire que là, le fait d'être citoyen, le fait d'être dans un statut professionnel, le fait d'être dans un statut familial est quelque chose qui va être perturbé. On comprend bien pourquoi les sociétés ont dit qu'elles souhaitaient avoir un discours et prendre une position par rapport à cela. Auquel cas elles ont choisi deux voies, soit la voie de la réglementation, soit la voie d'une législation. Et c'est pourquoi un certain nombre de substances ont été prises dans le champ de la réglementation et pourquoi certaines substances ont été prises dans le choix de la législation.

Ce comportement de dépendance est un comportement qui touche une toute petite partie de la population ; prenons-en acte, ceci existe. Actuellement dans le dernier rapport que nous avons fait avec mon collègue Michel REYNAUD, nous avons pu montrer que 5% de la population était dans ce comportement de dépendance par rapport à l'alcool.

A côté, nous avons un certain nombre de personnes qui ont eu des conduites d'alcoolisation, qui ont des pratiques d'alcoolisation, qui ont des consommations, qui ne sont pas caractérisées par les critères de la dépendance mais qui entraînent des dommages. Cette induction de dommages qui peuvent être corporels, biologiques, qui peuvent être psychologiques, comme les états dépressifs, les troubles du comportement, l'agressivité, et qui peuvent être aussi sociaux avec les carences professionnelles, les carences de statut citoyen. Nous avons donc cette difficulté, une consommation et des dommages induits. Cela veut dire que par rapport à cela notre attitude citoyenne, notre attitude sanitaire, notre attitude politique doivent se donner comme objectif de réduire la survenue de ces dommages. C'est pourquoi nous avons mis en place une politique de réduction des risques. Mais à côté de ce comportement de dépendance, à côté de ce comportement d'usage nocif, il existe un comportement d'usage qui est individuellement et socialement réglé, qui n'induit pas de dommages.

En ce qui concerne le problème de l'alcool, l'ensemble de la population française, et je pense que dans d'autres pays il en est de même, accepte parfaitement de repérer,

d'identifier très clairement et très fortement qu'il existe un comportement qui est un comportement d'usage individuellement et socialement réglé, qui n'entraîne pas de dommages. Nous avons donc à cohabiter lorsque nous faisons une politique avec l'idée de ces trois comportements. Il faut être également attentif à ceux qui ont un comportement de dépendance et faire que cette effroyable carrière ne survienne pas. Il faut être attentif à la prise en charge des dommages induits par une substance qu'on appelle l'alcool. Même si elle est susceptible d'avoir des effets bénéfiques, il faut aussi dire qu'elle a des effets dommageables et que par voie de conséquence il faut rechercher ce qui est le plus fréquent, l'effet positif ou l'effet dommageable, quelles sont les conditions de l'apparition du facteur bénéfique et du facteur dommageable.

Il faut faire une appréciation, une pondération des effets positifs et des effets négatifs, et pas simplement par rapport à la molécule mais par rapport aussi à l'état sanitaire et l'état d'éducation d'une population. Et si nous acceptons qu'il y a aussi un usage individuellement et socialement réglé, le panorama est un panorama diversifié. Il faut donc envoyer vers la population un message diversifié. Il faut à la fois avoir une politique qui va comprendre ces trois volets. Il faut avoir une science, il faut avoir une santé qui doit prendre en compte ces trois volets et il faut être également attentif à aider la population à développer des facteurs de protection qui font qu'il y aura une consommation individuellement et socialement réglée. Mais il faut aussi tenir compte des facteurs de vulnérabilité qui peuvent être des facteurs génétiques, des facteurs psychologiques, des facteurs sociaux, des facteurs culturels, des facteurs économiques qui vont être susceptibles d'induire ces dommages, et il faut proposer une prise en charge spécifique probablement sanitaire et médico-sociale des personnes qui sont dépendantes.

Si nous acceptons ce panorama diversifié des comportements humains alors ces comportements humains sont pris dans une culture et donc on peut parler à ce moment-là de pratiques de consommation, de la même manière que l'on dit pratiques sportives, pratiques sexuelles, pratiques alimentaires, c'est-à-dire incluant fortement les valeurs culturelles, les valeurs économiques liées non pas au produit mais liées au mode de rencontre avec le produit. C'est vivre avec le produit qui fait que ça devient un objet culturel. L'alcool n'est devenu un objet culturel que très tardivement. Les drogues ne sont devenues un objet culturel que vers la fin du XIX^e siècle, où je rappelle que l'on consommait du *laudanum* en quantité formidable dans la société anglaise, qu'en 1906 il y avait cent fumeries d'opium répertoriées par la police à Paris. Ce que je voudrais faire passer auprès de vous c'est que le fait de décliner la notion de conduite, la notion de pratique socialement et individuellement réglée, d'usage nocif, c'est-à-dire un

disfonctionnement de ces pratiques, et de dépendance, c'est-à-dire une pathologie de ces pratiques, quand nous regardons cela pour l'alcool, nous sommes au plus près de ce que pense la population. Et progressivement nous nous sommes rendus compte que c'était ce qu'elle vivait aussi avec les substances qu'on avait appelées les substances illicites et qu'actuellement une grande partie de la population a un usage socialement et individuellement réglé de cannabis, d'extase, voire d'autres psychostimulants, et que nous avons à tenir compte de cela, même si dans nos représentations nous pensons que ceci ne devrait pas être, ou ne doit pas être, ou n'est pas conforme à ce que nous voudrions que ce soit. Cela ne veut pas dire obligatoirement que ces personnes qui consomment un certain nombre de substances psycho-actives dites illicites vont obligatoirement passer dans le cadre de l'usage nocif, et qu'il va falloir les aider à développer leurs facteurs de protection pour qu'ils ne passent pas dans le cadre de l'usage nocif. Et lorsqu'ils passent dans le cadre de l'usage nocif ils ont droit à la même sollicitude que celle que nous apportons aux gens qui consomment de l'alcool et qui ont un problème d'usage nocif, et que nous voyons aussi chez ces gens qui consomment ces drogues dites illicites des évolutions vers la dépendance qui posent les mêmes problèmes sauf le problème du regard de la société.

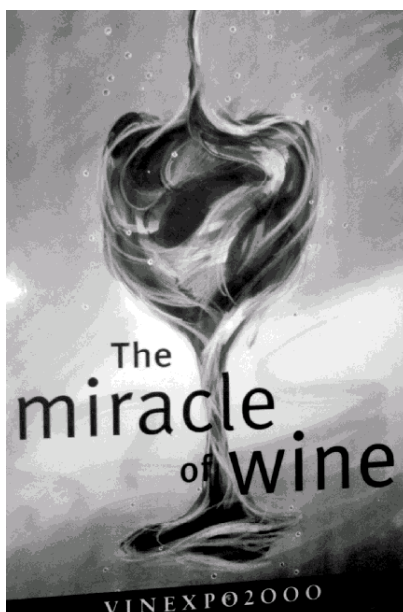
Si nous récusons l'abord produit comme abord exclusif, cette référence exclusive, si nous déclinons les modalités de rencontre avec ces produits dans le cadre des comportements, c'est-à-dire que nous recentrons les choses sur les personnes et non pas sur les choses. Il est facile de parler des choses, il est beaucoup plus difficile de parler des personnes et des comportements.

La démonstration que la vie quotidienne nous montre c'est que nous ne sommes pas simplement déterminés par les produits, nous avons aussi une personnalité, nous sommes inscrits dans un milieu social et culturel et nous sommes responsables de nos comportements, et à l'origine de nos comportements.

Alors, si nous avons les mêmes types de produits avec des génies pharmacologiques qui s'apparentent et qui sont tous susceptibles de donner une dépendance, si nous avons une diversité, si nous avons des personnes qui sont en face, pourquoi ne pas aborder les personnes ? Pourquoi ne pas centrer notre intérêt sur la manière dont les personnes vont se trouver en train de gérer l'offre, les propositions d'un certain nombre de substances qui sont d'une même famille pharmacologique, mais pas obligatoirement d'une même famille culturelle, mais pas obligatoirement d'une même famille économique. Mais la personne qui se trouve en face va devoir développer des compétences identiques pour pouvoir vivre avec l'ensemble de ces substances, auquel cas c'est sur la personne qu'il faut faire porter notre intérêt, notre attention et notre sollicitude.

Alors, il est vrai que l'on en arrive là avec des chemins différents, avec des cultures différentes, avec une hétérogénéité des approches. Et si j'ai commencé par cette anecdote sur la diversité des approches qui ne tiennent pas au sujet, qui tiennent à ce que nous sommes, je pense qu'il faudrait se rappeler les deux aphorismes, l'un est de Platon qui dit : " La beauté n'est pas dans la statue mais dans celui qui la regarde. " De même par rapport à une même famille où il y a des cousins et des cousines, des oncles et des tantes qui n'ont pas tous la même tête mais qui ont beaucoup de ressemblances, et bien nous allons avoir des approches unitaires et diversifiées. Je voudrais aussi terminer en citant la phrase de Bernard SHAW qui disait : " Moi, je ne connais qu'une seule personne intelligente, c'est mon tailleur. Chaque fois que je vais le voir il reprend mes mesures. J'ai beau lui dire que je n'ai ni grossi ni maigri, il veut que le costume m'aille. " Regardons un petit peu les choses non pas telles que nous les souhaitons, à partir de nos approches qui nous fondent dans une dimension personnelle, professionnelle, nationale ou culturelle, mais essayons de voir un petit peu ce que sont les propositions de l'ensemble de la population.

TABLE RONDE LE PARADOXE FRANÇAIS ET LES IMPLICATIONS SUR LA SANTE



Participants :

Professeur Ludovic DROUET (France)

Docteur Pentti KARHU (Finlande)

Professeur Michael LEAN (Royaume-Uni)

Professeur Jean-Marc ORGOGOZO (France)

Professeur Philippe J. PARQUET (France)

Professeur Serge RENAUD (France)

Docteur Jean-Claude RUF (OIV)

Docteur Jean-Claude RUF (OIV) : Avant de commencer, je voudrais saluer la présence du Professeur Jean-Marc ORGOGOZO qui n'étant pas prévu initialement au programme puisque étant de correction d'examen d'internat. Il a pu se libérer et c'est avec grand plaisir que nous l'accueillons sur cette table ronde. Je rappelle que le Professeur ORGOGOZO est aussi président du groupe d'experts " Vin et Santé " de l'Office international de la Vigne et du Vin.

Cette table ronde sera présidée par le Professeur Serge RENAUD et je vais lui poser tout de suite une question parce que depuis quelques temps, en effet, différents articles tendent à réexaminer le paradoxe français. Je citerai, pour exemple, un article publié la semaine dernière dans la revue anglaise du *British medical Journal*, qui viendrait même à contredire le concept du paradoxe français. Alors finalement, Professeur RENAUD, pouvez-vous nous définir exactement ce concept du paradoxe français et nous donner votre sentiment sur cet article.

Professeur Serge RENAUD (France) :

La définition du paradoxe français, est qu'en dépit d'un niveau élevé de facteurs de risques tels que le tabagisme, le cholestérol, l'hypertension, la mortalité coronarienne et cardiovasculaire en France est la plus basse des pays industrialisés. Mais comme il est dit dans cet article du *British medical Journal*, en fait il ne faut pas oublier qu'en même temps il y a d'autres causes de mortalité qui sont augmentées. C'est le cas du cancer, par exemple, mais aussi des accidents, des morts violentes de telle sorte que le paradoxe français est une mortalité cardiovasculaire très basse associée à une mortalité par cancer élevée. Est-ce que nous avons des facteurs ou un facteur qui, en France, explique cette mortalité basse du point de vue coronarien mais aussi cardio-vasculaire, c'est la plus basse du point de vue cardio-vasculaire de tous les pays industrialisés, en même temps qu'une mortalité par cancer et par accident qui est plus importante ?

Dans cet article récent il est précisé que peut-être les statistiques françaises ne sont pas très bonnes et qu'il faut prendre en compte beaucoup plus de mortalités que celles qui sont réellement déclarées, mais nous avons deux éléments qui nous permettent de dire que ce n'est peut-être pas tout à fait le cas, que ce paradoxe français existe tout de même.

Si l'on compare les résultats de deux études, une étude française et une étude américaine, constituées par un nombre de sujets identiques et suivis dans les mêmes conditions, on observe l'évolution de la mortalité et des thromboses coronariennes en fonction du taux de cholestérol. Ce que vous pouvez constater c'est que, aussi bien aux Etats-Unis qu'en France, il y a un parallélisme absolument parfait en ce qui concerne la mortalité ou l'accident coronarien entre les Etats-Unis et la France. Cependant, il y a une différence essentielle : pour chaque niveau de cholestérol en France, nous avons entre 35 et 55% de mortalité ou d'accidents coronariens de moins qu'aux Etats-Unis. Cela a été réellement la première grande démonstration de ce *Paradoxe français*. Pour un même niveau de cholestérol on a un niveau plus bas d'accidents coronariens. De même les résultats du projet Monica, qui est un projet de l'Organisation Mondiale de la Santé, réalisé sur quarante centres dans vingt pays, dont 3 centres en France qui sont Toulouse, Strasbourg et Lille, confirment les résultats, à savoir qu'en France la mortalité cardiovasculaires est une des plus basses des pays industrialisées. De même on observe un faible mortalité totale. Donc il est difficile de dire que les statistiques ne sont pas bonnes.

En outre, dans cette étude du *British medical Journal* les auteurs comparaient, par exemple, la mortalité totale entre 55 et 64 ans. Alors, il est vrai qu'il n'y a pas de grande différence entre la Grande-Bretagne et la France pour cette tranche d'âge. Selon les âges la mortalité n'est pas la même. Et si vous prenez la mortalité totale ajustée pour l'âge,

les résultats sont différents. La mortalité en France était 6% plus basse qu'en Grande-Bretagne en 1987 et cette différence s'est accentuée en 1994 pour atteindre 8 %.

L'autre question qui était débattue dans cet article était de dire que la quantité de graisses saturées que consomment les Français augmente avec le temps, et qu'avec les années on devrait voir se développer davantage d'accidents coronariens en France. Premièrement, qu'il faille beaucoup d'années pour développer des accidents coronariens, ce n'est pas vrai. Si on prend le cas de la Norvège durant la guerre de 1940, dès la première année il y a eu une baisse de 30 à 40% de la mortalité coronarienne liée à la baisse de la consommation de graisses saturées, qui est revenue à la normale tout de suite après la fin de la guerre, c'est-à-dire en moins d'un an. Par ailleurs, nous avons démontré récemment qu'en fait en deux mois, en changeant les habitudes alimentaires on peut complètement modifier l'évolution de la maladie des coronaires.

Maintenant si on regarde les statistiques de mortalité pour l'accident coronarien entre 1987 et 1994, on observe en France une mortalité 68% plus basse que celle observée en Grande-Bretagne, en 1994 cette différence était aussi de 68 %.

En d'autres termes je ne vois aucune indication pour dire que dans les années à venir on aura une augmentation du risque coronarien.

Aujourd'hui on sait qu'il y a un très grand nombre d'études épidémiologiques qui ont démontré qu'une dose modérée d'alcool inhibait la mortalité coronarienne.

Maintenant, la question qui est posée, puisqu'en France c'est surtout une consommation de vin que nous avons, est de dire: est-ce qu'à dose modérée, le vin est meilleur pour la santé que les autres boissons alcooliques ?

Au Danemark, Gronbaek et coll. ont montré que le vin induisait une réduction de près de 50 % de la mortalité coronarienne ou cardiovasculaire avec une consommation de trois à cinq verres par jour, alors que la réduction n'était que de 13% avec la bière.

Par ailleurs, dans ces études, seul le vin réduisait la mortalité totale (toutes causes confondues).

Ces études ont été reproduites en France. En effet, dans l'étude en cours au centre de médecine préventive de Nancy sur 35000 hommes dès une consommation de un ou deux verres de vins, et quelque soit la dose par la suite, la mortalité cardiovasculaire est réduite de 30 à 40%. Pour la mortalité de toutes causes, l'effet maximum est observé pour deux à trois verres de vin par jour pour les hommes. Mais cette mortalité augmente au-delà d'une bouteille de vin par jour. Cette remontée s'explique par le fait qu'au delà de cette consommation la mortalité par cancer augmente considérablement. En moyenne on obtenait dans cette étude une réduction de près de 40% de la mortalité cardio-

vasculaire, une réduction de la mortalité toutes causes qui était de l'ordre de 15 à 20%, et une augmentation du risque de cancer qui est aussi de 10 à 20%, ce qui est à peu près ce que l'on observe en France.

Donc, je ne pense pas que le vin soit toute l'explication du paradoxe, mais en tout cas c'est une bonne base de cette explication.

En ce qui concerne la comparaison avec la Grande-Bretagne, il y a en effet des études qui montrent des résultats semblables. Jerry SHEPPER a montré que chez les buveurs modérés il y avait une réduction de 34% de l'accident coronarien, mais pas d'effet bienfaisant ni au niveau du cardio-vasculaire ni au niveau de la mortalité de toutes causes. Cette étude qui a été réalisée dans l'ouest de la Grande-Bretagne et concerne surtout des consommateurs de bière, a plus de 60%.

La même année, dans le même pays, en Grande-Bretagne Richard DOLL a réalisé une étude sur des médecins britanniques. Une consommation de 21 unités par semaine induisait une réduction d'environ 20% la mortalité toutes causes.

Alors pouvons-nous expliquer ces résultats contradictoire ? On peut émettre l'hypothèse selon laquelle dans l'ouest de la Grande-Bretagne ce sont surtout des consommateurs de bière, alors que les médecins britanniques, vous le savez probablement, consomment en majorité du vin. Alors qu'est-ce qui se passe avec la bière et le vin ? Les résultats de la 2^{ème} partie de l'étude de Nancy, qui va être publiée dans le prochain volume de la revue « *Archives of international Medecine* montre la chose suivante : Pour une consommation de deux à trois verres de vin par jour on observe une réduction de la mortalité toutes causes de l'ordre de 20%, et qui augmente autour d'une bouteille de vin. Mais si vous prenez la bière, on voit qu'il n'y a aucune réduction de la mortalité de toutes causes avec la bière. La raison principale c'est que la bière agit essentiellement en augmentant le risque de cancer. Chez les gens qui consomment à la fois du vin et de la bière, la mortalité toute cause est intermédiaire suggérant donc que le vin, finalement, protège des effets néfastes de la bière.

Un autre problème qui se situe dans les pays scandinaves et en Grande-Bretagne, c'est ce que l'on appelle le " *Binge drinking* ", c'est-à-dire la cuite du samedi soir. L'alcool est bienfaiteur pour la maladie des coronaires seulement si la consommation est répartie sur la semaine. Par contre le Binge drinking n'est pas associé avec cette protection quelque soit le type d'alcool que l'on boit, à l'exception peut-être du vin. Ce mode de consommation est aussi important. La différence entre une consommation répartie sur 4 jours par semaine par rapport à 1 jour par semaine peut atteindre 40% au niveau de la mortalité coronarienne. Donc, on sait que non seulement il faut consommer du vin, mais

en plus il faut que cette consommation d'alcool ne soit pas répartie sur une seule journée .

Enfin, il faut préciser que dans notre étude de Nancy 89% des sujets consommaient de l'alcool et le vin constituait 83% de la boisson alcoolique. Alors qu'en Grande-Bretagne ce sont surtout les classes sociales élevées qui consomment du vin. Enfin je pense malgré tout que le problème du paradoxe français reste entier, et à ma connaissance une grande partie de ce paradoxe français peut être expliquée par la consommation de vin.

Docteur Jean-Claude RUF (O.I.V.) : Merci, Professeur RENAUD. Pour poursuivre un peu sur votre présentation, j'aurais une question pour le Professeur Ludovic DROUET. En tant que coprésident du programme scientifique français Vin et Santé, avons-nous aujourd'hui des éléments biologiques pour répondre aux observations épidémiologiques, des éléments biologiques qui confirment les effets du vin ou de ses composés ?

Professeur Ludovic DROUET (France) : Le programme français est en développement depuis maintenant cinq ans. Ce programme a essentiellement un certain nombre d'aspects, en particulier des aspects d'explication des mécanismes. Parmi les facteurs qui sont potentiellement impliqués, un certain nombre de questions sont posées concernant les polyphénols. Au sein du programme français les recherches s'orientent pour vérifier si les phénols sont réellement absorbés. Peut-être va-t-on un peu plus loin en regardant le type de métabolisme que subissent les phénols, il ne faut pas se contenter de regarder l'absorption des phénols mais de déterminer où ?, quand ?, comment ? les phénols sont absorbés, comment sont-ils métabolisés ? , que deviennent'ils et quelles actions ont'ils ? D'autres effets sont analysés notamment sur les facteurs de la coagulation et de la thrombose, mais aussi sur certaines cellules blanches circulantes, en particulier sur les monocytes qui sont des cellules qui interviennent dans les lésions d'artériosclérose et qui sont très modifiés par la prise des phénols.

La deuxième partie de l'explication est l'effet directement sur la paroi vasculaire avec des études qui ont été obtenues dans le cadre du programme français et qui ont été développées par Monsieur DE GAETANO tout à l'heure, qui sont les études sur l'action des phénols du vin sur la vasodilatation, obtenues par une action directe sur la synthèse du monoxyde d'azote. Il s'agit d'un effet original pour lequel actuellement les pharmaciens du groupe de Strasbourg, qui ont mis en évidence ces modifications, sont à l'heure actuelle en train d'essayer de comprendre le mécanismes cellulaires. Donc, on avance énormément du point de vue explicatif. On a un certain nombre de facteurs

d'explication et la question qui se pose aujourd'hui est celle de savoir, est-ce que les phénols du vin ont des caractéristiques spécifiques par rapport aux autres phénols et est-ce que le fait que dans le vin, les phénols soient associés avec de l'alcool favorise le métabolisme ? Monsieur WATERHOUSE tout à l'heure nous a montré que pour un phénol particulier l'effet de l'alcool ne semblait pas modifier l'absorption . En revanche nous avons d'autres données qui montrent que l'absorption des phénols du vin et leur métabolisme est modifié avec l'éthanol du vin.

A la fin de l'année il est prévu de réaliser une conférence regroupant l'ensemble des données qui ont été obtenues pendant les cinq années passées du programme vin français, qui était soutenu par l'O.N.I.V.I.N.S.

Docteur Jean-Claude RUF (OIV) : Merci. Avant de laisser la parole aux autres intervenants, j'aurais une question au Professeur LEAN. Je sais que vous avez parlé des modes de cuisson, et je sais qu'il apparaît quelques produits oxydés lors de la cuisson des aliments. Est-ce qu'il y aurait des effets bénéfiques de certains polyphénols qui sont consommés en même temps que ces aliments cuits, en particulier sur la réduction de la production de composés oxydés lors de la cuisson ?

Professeur Michael LEAN (Royaume-Uni) : Merci. La question c'est de savoir si les phénols dans des boissons et dans la nourriture peuvent conserver les facteurs. On sait que la vitamine C, la vitamine E, peuvent conserver les aliments, et on sait que l'absorption des phénols est réalisée en deux à quatre heures, en même temps que les autres composés. Donc, si vous mangez une nourriture qui contient des radicaux libres, ce serait une très bonne idée d'absorber des antioxydants en même temps. Mais c'est spéculatif en ce moment. On ne connaît pas exactement la situation à cet égard. Je voudrais poser une question à Serge RENAUD , l'envergure du paradoxe français est énorme par rapport à la situation au Royaume-Uni et à la France. En tant que nutritionniste, je trouve difficile d'imaginer que ce phénomène soit attribuable à une nourriture particulière. Je passe une partie de l'année en France et le reste du temps en Ecosse, et il me semble qu'il y a beaucoup d'autres variables par rapport au cancer ou à la maladie cardio-vasculaire, il y a des facteurs socio-culturels, le tabagisme aussi. Vous avez parlé de la consommation des vins, de la bière et des spiritueux, et au Royaume-Uni ce sont surtout les fumeurs qui consomment de la bière et des spiritueux. Donc, il y a un nombre de covariable qui entre en jeu ; beaucoup de fumeurs consomment beaucoup de bière. Il est difficile d'effectuer la correction à l'intérieur des études pour ce facteur. Un autre aspect est le diagnostic pour l'infarctus du myocarde qui a été

standardisé, je pense, partout. Malgré cela, les données de la mortalité sont basées sur le jugement d'un médecin. Quelque fois il est difficile de se prononcer pour un infarctus du myocarde. Par exemple un patient qui a une angine de poitrine n'aura pas forcément un infarctus du myocarde. Et moi, en tant que jeune médecin ou médecin plus expérimenté, je vais peut-être avoir un diagnostic différent. Tout cela est en évolution en ce moment. Par ailleurs, nous devenons de plus en plus obèses aussi ; donc les profils lipidiques changent aussi, avec des taux HDL et LDL plus bas ou plus élevés par rapport à il y a vingt ans. Donc, nous sommes en train de regarder une cible qui est sans cesse en mouvement.

Professeur Serge RENAUD (France) : Il existe peut-être des facteurs génétiques, peut-être les Français pour telle ou telle raison sont protégés ? Nous savons que les Français ont pendant longtemps été protégés car Sammy BLACK, en 1890, a publié un rapport qui mentionnait les facteurs de risque pour les hommes vis-à-vis de l'infarctus, et qui disait que l'un des facteurs de protection était le fait même d'être français, et cela remonte à cent ans déjà. Donc, ce concept existait déjà. En ce qui concerne la génétique prenons l'exemple des Canadiens Français, il y a des facteurs qui se retrouvent chez les Québécois. Ils ont le même taux de mortalité que les autres Canadiens ; donc, ce n'est pas génétique. En ce qui concerne maintenant les facteurs environnementaux c'est peut-être vrai, mais je pense, pour ma part, que compte tenu des données, c'est surtout le vin qui entre en jeu. Au Royaume-Uni, par exemple, la consommation de la bière a un effet bénéfique quelconque mais il y a aussi beaucoup de gens qui boivent beaucoup et cela est associé à des facteurs péjoratifs. En Finlande aussi, la seule étude que je connaisse démontrait qu'à quelque niveau de consommation d'alcool que ce soit vous allez avoir une augmentation du risque des maladies cardio-vasculaires, c'est une étude publiée il y a quelques années. Cette étude a montré qu'il s'agissait de la mort subite et des accidents cérébro-vasculaires qui étaient en cause et qui étaient surtout liés à la consommation subite et élevée un jour par semaine. De même, ce n'est pas dû non plus à la consommation élevée de fruits et légumes en France. Il est vrai qu'en France on consomme plus de fruits et légumes qu'au Royaume-Uni mais moins qu'en Grèce par exemple. Donc, plus vous regardez les données plus vous vous rendez compte qu'il est difficile de nier le fait qu'il semble y avoir une particularité française. Nous n'en sommes pas fiers. C'est simplement une donnée scientifique. On ne se targue pas du paradoxe français, en fait. Ce n'est pas un facteur jouissif ; c'est simplement un fait.

Professeur Philippe J. PARQUET (France) : Une question et c'est aussi un commentaire. Il y a quelques années, de très nombreuses années, j'étais alors un jeune scientifique allant aux Etats-Unis et j'accompagnais mon patron. Il avait dix minutes pour plancher. Il a planché dix minutes, peut-être un peu plus, et il y avait une lampe rouge qui s'est allumée pour montrer la fin de sa communication. Il a pris la lampe rouge, il l'a dévissé, il l'a mis dans sa pochette et il a continué à parler pendant quelques minutes. Naturellement, il n'y a que les Français pour faire cela. Le président Américain, et je prie Serge RENAUD de m'excuser, il n'y verra pas de critique du concept du paradoxe français, a dit : " C'est le paradoxe français. " C'est-à-dire qu'il y a là quelque chose qui vise à renforcer la question de quelque chose, peut-être vu d'une manière totalitaire. Quand quelque chose apparaît comme furieusement négatif, si vous voulez être intéressant, il faut montrer qu'il y a des côtés formidablement positifs. Et nous sommes constamment comme ça dans nos conduites et nos comportements. Et cette attitude paradoxale c'est une attitude vivante, c'est une attitude de vie, c'est-à-dire une attitude qui pousse à la modification. Le seul problème, c'est que quand on est forcé de faire cela en méthodologie des sciences on est forcé d'hypertrophier un des déterminants en jeu ; auquel cas, et je pense que Serge RENAUD l'a fait tout à l'heure dans la fin de son exposé, on est forcé de réintroduire des déterminants. Tout le problème est de savoir quels déterminants on va introduire. Regardons un petit peu par rapport au paradoxe français. On avait à un moment donné eu le déterminant induisant les dommages qui était le déterminant quantité. Maintenant, on n'est plus du tout certain que ce déterminant soit un déterminant fort. Donc, il faut trouver un autre déterminant. Donc le problème est un problème de méthodologie des sciences. Le problème actuellement, pour nous, est de savoir quel est non pas le fait qu'on identifie des déterminants de la santé, mais qu'on détermine la manière dont se pondèrent les déterminants entre eux. La difficulté est là. Vous êtes terriblement conventionnel lorsque , vous êtes dans une famille de consommateurs de vin ou de consommateurs de bière et que vous êtes amené à consommer. Vous êtes très conventionnel si dans un milieu où on ne consomme pas, vous ne consommez pas. Vous êtes très réactionnaire si vous vous mettez à picoler comme un dingue dans un milieu abstinent, et inversement. Donc, le problème du poids des déterminants est un problème important, et ce poids est toujours relatif. Je prends un exemple. On dit que nous sommes un pays, la France, qui est un pays méditerranéen. Je vous prie de m'excuser, ceci est totalement faux ; une partie de la France est de culture de l'olivier et de la vigne, mais il y a une autre partie qui est de la plaine plate, qui est du houblon. Nous sommes génétiquement saxons, nous sommes génétiquement très hétérogènes. Donc, on a l'impression que c'est le poids des déterminants. Et si effectivement il y a des effets positifs du déterminant qui se trouve à partir des molécules qui sont contenues dans le vin, on est absolument certain que ce déterminant-

là ne soit pas à certains moments majoré par d'autres déterminants. Il me semble que ce serait très intéressant parce qu'on aurait là un facteur de protection. Optimiser un facteur de protection c'est un travail génial. Par contre, on peut aussi penser que ce déterminant-là, il peut être pénalisé, voire détruit, voire même développer un aspect pervers. Je crois que là tant au niveau de la biologie, tant au niveau de la génétique, tant au niveau des déterminants environnementaux, c'est la pondération entre les déterminants qui doit être pris en compte. En fait, nous avons un événement polydéterminé final et on prend un seul déterminant. C'est cela le gros problème. Je crois que ceci c'est tout le problème de la santé publique, c'est tout le problème du savoir. Nous avons une parfaite légitimité à dire quelque chose dans un champ, mais est-ce que ceci est susceptible d'être étendu plus largement. Et je crois que quand on a à prendre des décisions au niveau d'un pays, quand on a à proposer un changement des mentalités, c'est non pas simplement aux données de base qui sont pertinentes, légitimes et produites dans un champ déterminé avec des références déterminées, mais là on est dans quelque chose qui est polydéterminé. Je rappelle que le savoir scientifique ne fonde pas les représentations et les attitudes dans l'ensemble de la population ; ce n'est qu'un déterminant, il y a bien d'autres choses. Donc, le problème c'est de savoir comment on va communiquer. La remarque que je voudrais faire c'est que l'idée du paradoxe français a eu une telle audience qu'il convient de s'interroger pourquoi. Le Diable a toujours des aspects séduisants. Est-ce que c'est cela le paradoxe ? Ou est-ce que ça correspond à une expérience que nous avons de la capacité de gérer quelque chose qui peut être soit bénéfique soit dommageable ? Est-ce que ce n'est pas là-dessus, en dehors des concepts scientifiques qu'il faut raisonner ? Ce qui fait que je ne pense pas, personnellement, que le savoir scientifique est suffisant pour pouvoir communiquer et pour pouvoir faire que les comportements se modifient.

Docteur Jean-Claude RUF (O.I.V.) : Je crois que le Professeur ORGOGOZO avait une remarque, et ensuite le Docteur KARHU.

Professeur Jean-Marc ORGOGOZO (France) : Le rôle de président du groupe d'experts " Vin et Santé " de l'O.I.V. m'a été confié l'année dernière, et j'assume cette responsabilité, et je me pose la question, je crois qu'aujourd'hui il faut se poser la question de savoir pourquoi nous sommes là. Si nous regardons le programme, nous voyons le titre qui est : La consommation de vin : quels risques ? quels bénéfices ? Les enjeux de cette rencontre, il faut les situer dans le contexte. On n'est pas ici dans un colloque médical, ni dans un colloque de santé publique, nous sommes ici dans une

exposition, dans une foire de vin qui est la plus grande du monde. Donc, il s'agit d'une entreprise commerciale, et nous devons intégrer notre réflexion et notre argumentation dans ce contexte-là. Pourquoi est-ce que je vous dis cela ? Parce que moi, je suis médecin et neurologue. Donc, en tant que neurologue je suis, bien sûr, confronté depuis des années aux complications nerveuses abominables de la consommation d'alcool, soit aiguë, soit chronique. Donc, il est sûr que pour nous c'est un facteur de maladie. C'est comme cela qu'on le connaît, puisque les gens qui arrivent chez nous, par définition, ne sont pas en bonne santé. Donc, c'est effectivement quelque chose de très biaisé, et si on ne regarde que cela, on a tendance à dire que s'il n'y avait pas d'alcool on n'aurait pas ces problèmes. Au niveau de la population on peut avoir une autre perspective, qui est celle de la responsabilité des gens qui produisent ou distribuent des boissons alcoolisées. Bien entendu, pour remplir mon rôle d'expert, j'ai consulté beaucoup de gens. Certaines personnes m'ont dit : " A mon avis la chose la plus importante pour les relations vin et santé c'est que les professionnels soient responsables au niveau de la sécurité alimentaire. " On voit cela aujourd'hui, la dioxine est dans le poulet, les microbes dans le Coca-Cola, et bien sûr qui c'est qu'on blâme ? C'est celui qui les a fabriqué ou distribué. Donc là, il est clair qu'il y a un enjeu tout à fait clair, facile à identifier, qui est que les gens qui produisent et qui vendent des boissons alcoolisées, y compris du vin, doivent être responsables de nuisances éventuelles de leurs produits au niveau individuel. Cette question de responsabilité du producteur, de la sécurité alimentaire, concept qui a changé puisque autrefois la sécurité alimentaire c'était de ne pas mourir de faim, aujourd'hui c'est de ne pas être intoxiqué par ce que l'on mange. C'est tout à fait différent, c'est beaucoup plus luxueux comme concept. Je pensais qu'il y aurait là un sujet de rencontre entre les producteurs et les distributeurs et les chercheurs ; c'est de la recherche appliquée, on cherche à déterminer qu'est-ce que l'on peut consommer sans danger ? Comment améliorer le produit ? Ceci est ouvert, je pense que c'est une chose qui se fait et qui se fera encore. En ce que concerne les bénéfices de santé ceux-ci, à mon avis, n'ont pas grand chose à voir à l'histoire car on consomme des aliments pour leur valeur nutritive, et on choisit tel ou tel aliment, ou de boire du vin plutôt qu'une autre boisson pour leur valeur gustative, parce que ça fait plaisir. C'est la raison principale. Si ces produits ne sont pas dangereux, on peut les consommer comme on veut. Je veux dire qu'il n'est pas absolument nécessaire de démontrer que c'est bénéfique pour pouvoir le consommer ; on ne consomme pas que des choses qui nous apportent des avantages de santé. On consomme la plupart pour le plaisir. Je voudrais terminer là-dessus, il y a un peu un malentendu. On dit : " Les scientifiques font des recherches et montrent qu'un petit peu d'alcool et surtout le vin, c'est bénéfique pour la santé. " En réalité, c'est un argument commercial utilisé pour vendre des produits, ce qui n'est pas mal, chacun fait son métier, mais cela n'est pas du tout la

responsabilité des chercheurs d'aller faire des recherches de ce type pour des enjeux commerciaux. Nous, notre responsabilité c'est l'inverse, c'est de montrer ce que l'on peut consommer sans effets négatifs. Je crois que l'on se trompe en voulant faire à tout prix du bénéfice un enjeu, parce qu'à ce moment-là on va arriver à modifier les choses, on ne fera plus de vin blanc, on ne fera plus que du vin rouge, s'il s'avère que c'est le vin rouge qui est bon, et ensuite, dans le vin rouge, on va chercher celui qui contient le plus de resvératrol. J'ai consulté aussi le Comité interprofessionnel du Vin de Bordeaux dont le président actuel m'a dit, m'a même écrit : " Les recherches sur les polyphénols, il faudrait laisser cela à l'industrie ", parce que je lui demandais de contribuer financièrement à ces recherches-là, en disant : " Nous, ce n'est pas notre rôle ; nous, on ne fabrique pas des médicaments, on fabrique du vin. " Je crois qu'il avait parfaitement raison. Donc, si on va trop loin, on va finir par extraire dans le vin des choses qui n'ont plus rien à voir avec le vin et avoir une démarche de développement de médicaments ou de cosmétiques. C'est un autre métier. Je pense qu'il faut revenir à la base, et moi, il me semble que l'enjeu principal de vin et santé, ce n'est pas les bénéfiques, même s'il est très intéressant de les étudier, mais c'est surtout de définir des normes en matière de risque. Et pour finir, une application pratique, c'est ce que nous avons fait il y a quelques années, nous faisons de l'épidémiologie, c'est un autre métier, et nous étudions les déterminants de la maladie d'Alzheimer. Il est évident que connaissant la toxicité de l'alcool pour le système nerveux, on a cherché à savoir ce que les gens pouvaient boire sans danger pour leur cerveau, sachant que par ailleurs cela pouvait être bénéfique pour leur cœur. Et c'est tout à fait par hasard que l'on a trouvé que les gens qui buvaient modérément avaient plutôt moins d'Alzheimer. Ceci ne prouve en aucune manière que le vin protège contre la maladie d'Alzheimer, je m'élève contre cette interprétation qui est souvent faite. Ce que cela indique c'est que dans une population de cette tranche d'âge et dans les limites de cette consommation il est à peu près certain que cela n'augmente pas le risque d'avoir la maladie d'Alzheimer, et cela suffit, il est bien assez important de savoir cela. Je crois qu'il va falloir dans les années qui viennent focaliser les choses, et notamment au niveau de la recherche, s'il y a une recherche qui est de la responsabilité des producteurs et des distributeurs, c'est celle du risque individuel. Je pense que des recherches là-dessus seront fondées. Vouloir aller trop loin dans la démonstration du bénéfice pour des enjeux commerciaux est dangereux.

Docteur Pentti KARHU (Finlande) : Les deux intervenants précédents ont traité de la question que je souhaitais soulever de deux façons différentes. Bien sûr que le problème en parlant du paradoxe français réside dans le fait qu'il doit être traité dans le contexte de la promotion de la consommation du vin, et j'ai très bien compris que dans un pays

consommateur c'est un message très positif. Mais il est tout à fait problématique dans des pays où la consommation du vin ne représente que 10 à 20% de la consommation totale d'alcool. Est-ce que nous devrions essayer de promouvoir la consommation du vin.

Est-il possible de changer les habitudes de consommation d'alcool ? Nous savons qu'il est excessivement difficile de le faire, et pour une raison particulière, il y a une tendance actuellement dans les pays consommateurs de vin, il y a une tendance plutôt vers la consommation de la bière. Donc, si nous essayons de promouvoir la consommation du vin, pour des raisons de santé, est-ce que les personnes vont quitter leurs anciennes habitudes de consommation d'autres produits alcoolisés ? Mais ceci étant dit, je voulais faire un commentaire puisqu'il faut tenir compte du fait que, par exemple là, j'ai le rapport démographique des Nations unies concernant l'espérance de vie dans les différents pays européens, et l'espérance de vie la plus élevée c'est en Islande et en Suède, actuellement, quoi que dans ces deux pays la consommation du vin soit très basse. Par exemple dans mon pays, la Finlande, notre espérance de vie est beaucoup plus courte et je pense qu'il y a des raisons génétiques dont on n'a pas tenu compte. Par exemple, notre niveau de récepteur LDL est très bas en Finlande et cela peut représenter un facteur très important dans les maladies coronariennes. Nous avons également entendu aujourd'hui que les maladies cardio-vasculaires peuvent être diminuées de façon importante par différentes méthodes, et donc il faudrait faire très attention concernant notre façon de présenter le message, concernant les effets bénéfiques du vin. Il faut bien sûr rappeler au consommateur qu'il y a d'autres méthodes, en perdant du poids par exemple. Et je suis complètement d'accord avec les derniers commentaires que l'aspect le plus important concernant le vin c'est que c'est quelque chose que nous aimons bien boire et que les effets bénéfiques pour la santé devraient être pris avec précaution. J'aimerais simplement dire que je ne dis jamais à quelqu'un qu'il faut boire de l'alcool. Pourquoi est-ce que vous ne prenez pas quelques verres de vin ? Cela, je ne le dis jamais à quelqu'un qui n'a jamais bu, je ne les encourage jamais à commencer à boire. Donc, je dis simplement aux personnes qui boivent, par exemple deux à trois verres de vin par jour, ce que nous avons observé, c'est tout.

Je ne suis pas tout à fait d'accord avec le Professeur ORGOGOZO. Je suis d'accord avec une chose que vous avez dite, c'est qu'il y a un risque que nous pourrions changer le vin, et je pense que vous n'avez aucune raison de changer le vin, il est très bon. En revanche, l'aspect sur lequel je ne suis pas d'accord, c'est les aspects de santé publique. Je pense que le public, en général, souhaite un conseil, il demande avec insistance un conseil dans ce domaine. Il veut savoir s'il est bon de faire ceci, ou est-ce que cela est mauvais ? C'est notre responsabilité de trouver les réponses. Donc, en tant que scientifique, j'ai besoin de savoir est-ce qu'il est bon de boire un ou deux verres de vin

par jour ? Est-ce qu'il est mauvais d'en boire quatre ? Et il nous faut disposer de ces informations-là si nous voulons donner des conseils sérieux au public en général.

Professeur Philippe J. PARQUET (France) : Un bref commentaire. Nous savons combien depuis trente ans on nous a recommandé des choses différentes toutes les décennies en matière de nutrition. Nous avons du mauvais cholestérol qui est devenu du bon cholestérol. Le problème n'est pas seulement de définir les normes, je suis tout à fait d'accord avec la démarche, mais comment les scientifiques peuvent-ils aider la population à mieux gérer sa santé ? Le problème, pour nous, est de ne pas diffuser une notion qui est une notion exclusive et totalitaire. Si vous faites cela, tout sera amélioré. Le problème c'est comment arriver à modifier les modes de vie et les comportements. Or là, il nous faut un panel de conseils, un panel de références, et c'est ça qui est le phénomène et qui est très important. Regardons simplement au niveau de la conduite alimentaire. L'une des conditions de l'augmentation des boissons sans alcool auprès des jeunes est liée à une plus grande fréquentation de la restauration rapide. Tous les sociologues de l'enfance nous le montrent, en même temps on s'aperçoit que ces enfants et ces adolescents vont fréquenter non plus les boîtes de nuits, mais les bars où l'on cause et où l'on boit, et c'est la seule activité. Ainsi on a vu ré-augmenter la consommation. Et quand on prend un facteur et qu'on essaie de le déterminer par rapport aux facteurs environnementaux, chez les adolescents, on s'aperçoit que ces facteurs changent de poids régulièrement tous les dix ou douze ans. Alors notre savoir scientifique, lui, change d'approche aussi et donc comment la population se détermine-t-elle ? C'est pourquoi, je pense que pour donner des conseils à l'ensemble de la population, ce qui me semble être une démarche de santé publique pertinente, il faut que les scientifiques, les experts, ne soient pas les dieux de l'organisation de la vie sociale et des modes de vie, et il faut que l'on puisse dialoguer avec les représentations et les attitudes de l'ensemble de la population. A partir de ce moment-là se déclenchent les gains de santé potentiels par rapport aux modes de vie, et dans les modes de vie il y a les producteurs, il y a les distributeurs, il y a les publicitaires, et il y a les habitudes que nous avons. Et je crois que les modes de vie sont faits plus par ce qui est extérieur à la santé que ce qui est particulier à la santé.

Docteur Jean-Claude RUF (O.I.V.) : Il est maintenant l'heure de clôturer cette table ronde. Je voudrais remercier tous les participants à la table ronde et aussi les différents intervenants à la conférence.

Je laisse la parole à M. Georges DUTRUC-ROSSET, Directeur Général de l'O.I.V. pour la conclusion finale de cette conférence.

CONCLUSION

Monsieur Georges DUTRUC-ROSSET
Directeur général de l'O.I.V.



J'ai noté que les spécialistes qui sont intervenus sur le produit ont montré que le phénomène était complexe et par conséquent je souhaite que les scientifiques puissent poursuivre leurs recherches pour que nous y voyions peut-être un peu plus clair, nous, consommateurs.

J'ai noté que, bien sûr, le vin est une boisson alcoolisée, mais je voudrais souligner que ce n'est pas un remède ; et, pour ma part, je souhaiterais que les phénomènes soient très compliqués, très complexes pour que des industriels géniaux ne cherchent pas à isoler une molécule, et la vendre en pharmacie. Manifestement, il apparaît, mais peut-être faut-il le vérifier plus sur le plan scientifique, que dans l'univers des alcools le vin a des spécificités, et le Directeur Général de l'Office international de la Vigne et du Vin ne peut que demander aux spécialistes d'approfondir leurs recherches sur ce point.

L'attitude du consommateur, l'usage du produit, je crois effectivement, en particulier le Professeur PARQUET nous a évoqué et a souligné l'importance de travailler sur cette question. Il est vrai qu'en l'écoutant je pensai que nous avons beaucoup d'accidents de la route qui font beaucoup de morts, malheureusement, mais qu'il n'est encore venu à personne l'idée de supprimer les voitures. Par conséquent, il est vrai que c'est un problème de comportement, et je pense qu'en ce qui concerne la consommation de vin, il y a vraisemblablement besoin de communiquer en direction des personnes car le débat n'est plus scientifique, c'est un débat sociologique, c'est un débat basé sur la communication. Et je constate, vraisemblablement comme vous, qu'au contraire les pouvoirs publics dans un certain nombre de pays, et dans la France en particulier, ont supprimé toute communication sur le vin et les alcools. Alors peut-être que le débat d'aujourd'hui pourra faire prendre conscience aux pouvoirs publics français et du monde entier, enfin dans tous les pays qui sont concernés, que les relations du vin et de la santé nécessitent qu'une communication adaptée soit développée en direction des consommateurs, et que cette formule est peut-être beaucoup mieux adaptée au problème que de vouloir légiférer, réglementer, renforcer la réglementation sur le produit lui-même.

Edition Avril 2000



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 - E-mail : oiv@oiv.int

La conférence internationale de l'O.I.V. "La consommation de vin : Quels risques ? Quels bénéfices ?" a été organisée dans le cadre de la 4^{ème} rencontre internationale "Savoir Boire - Savoir Vivre" à l'occasion du dixième salon international des vins et spiritueux, Vinexpo'99. Les illustrations photographiques proviennent de l'exposition du stand "Savoir Boire - Savoir Vivre"

Renseignements : Vinexpo - 9, cours du Chapeau-Rouge
33024 Bordeaux Cedex - France
Tel : +33 (0) 5 56 56 00 22 Fax : +33 (0) 5 56 56 00 00 - E-mail : info@vinexpo.fr

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 reproduction destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que se soit sans le consentement de l'O.I.V. est illicite et constitue une contrefaçon.