

L'alcool et la maladie d'Alzheimer

L'alcool est connu pour ses effets sur le système nerveux, mais les changements de comportement varient selon la dose ingérée : il est stimulant quand l'alcoolémie est inférieure à 0,5 gramme par litre, et sédatif au-delà. L'effet stimulant s'accompagne d'une désinhibition : les tâches cognitives sont exécutées plus rapidement, avec une sensation de facilité, mais avec un risque d'erreur accru et une augmentation de la prise de risque. Chez les consommateurs excessifs, l'alcool entraîne des troubles cognitifs, notamment de la mémoire, de l'abstraction ou des capacités d'élaboration.

Avec le vieillissement de la population, certaines pathologies, telles les démences, deviennent des enjeux de santé publique. Certaines démences sont dues à une consommation excessive d'alcool, mais la démence la plus répandue – qui n'est pas due à une surconsommation d'alcool – est la maladie d'Alzheimer qui représente environ deux tiers des démences. Cette démence dégénérative se traduit par un affaiblissement progressif des fonctions cognitives, telle la mémoire. Son étiologie est inconnue, et la recherche de facteurs de risque reste d'actualité. La consommation d'alcool est un des facteurs de risque étudié, notamment chez les individus de plus de 65 ans.

Dans ce cadre, en 1987, le programme de recherche épidémiologique PAQUID (pour Personnes Âgées Quid) avait pour objectif l'étude du vieillissement cérébral normal et pathologique. Dans les départements de la Gironde et de la Dordogne, 3 777 individus de plus de 65 ans ont accepté de participer. Une enquêtrice a dressé leur profil psychologique et les a classés selon leur consommation de vin : non-buveurs, buveurs légers (entre un et deux verres par jour), buveurs modérés (trois à quatre verres par jour) et gros buveurs (plus de quatre verres par jour). Leurs performances cognitives ont été évaluées par des tests psychométriques. Enfin, en cas d'altérations cognitives, un neurologue établissait le diagnostic de démence et précisait son étiologie. Les individus ont été consultés un, trois, cinq, huit et dix ans après la visite initiale. Une première analyse des résultats a montré que la consommation modérée de vin est associée à une réduction de plus de la moitié du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer trois ans après la visite initiale.

Ces résultats ont depuis été confirmés par d'autres études. Par exemple, en Suède, 402 individus âgés de plus de 75 ans ont été suivis durant six ans. Là encore, par rapport aux non-buveurs, une diminution de moitié du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer a été observée chez les consommateurs légers ou modérés d'alcool. Par ailleurs, en 1990, aux Pays-Bas, les facteurs de risque de démence de 7 983 sujets de plus de 55 ans ont été étudiés. De nouveau, le risque de démence était significativement plus faible chez les consommateurs de un à trois verres par jour. Le risque était réduit,

mais non significativement, chez les faibles consommateurs, et, chez les consommateurs de plus de quatre verres par jour, le risque était similaire à celui des non-buveurs.

En outre, l'effet de la consommation d'alcool varie selon le génome de l'individu. En effet, l'allèle *epsilon 4* de l'apolipoprotéine E (une protéine qui transporte le cholestérol dans le sang) est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. L'étude a montré qu'une consommation légère ou modérée d'alcool réduit plus le risque de maladie d'Alzheimer chez les individus porteurs de l'allèle *epsilon 4*, c'est-à-dire ceux qui ont le risque le plus élevé, que chez les individus non-porteurs.

La qualité de l'alcool a également été étudiée, mais aucune différence notable n'a été trouvée entre le vin, la bière et les spiritueux. Toutefois, selon une étude canadienne, la réduction du risque de démence chez les consommateurs d'alcool par rapport aux non-buveurs est significativement plus importante chez les buveurs de vin que chez les consommateurs de bière ou d'alcools forts.

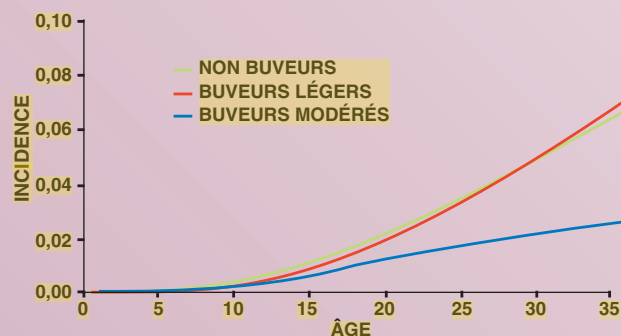
Ainsi, toutes ces études convergent vers un même constat : la consommation modérée d'alcool, voire plus spécifiquement de vin, est associée à une réduction du risque de démence ou d'une maladie d'Alzheimer. Toutefois, observer une association ne signifie pas qu'il existe une relation de cause à effet. C'est pourquoi, dans la plupart de ces études, l'analyse de la mortalité a été effectuée, afin de déterminer si les décès prématurés dus à la consommation d'alcool diminuaient le nombre de nouveaux cas de démence. Ce n'est pas le cas : dans les tranches d'âge étudiées, le risque de mortalité est plus faible chez les consommateurs d'alcool !

D'autres facteurs, tels le sexe, l'éducation, le statut marital, le revenu, qui influent parfois sur la maladie et sur la consommation d'alcool, n'expliquent pas totalement ces résultats. Cependant, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour éliminer d'autres facteurs non encore étudiés, tels un régime alimentaire particulier ou une sociabilité développée, qui pourraient expliquer les résultats observés.

Quels seraient les mécanismes de la diminution du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer ? Plusieurs hypothèses ont été proposées, mais aucune n'a été confirmée. Selon la première, décrite par Arthur Klatsky, la consommation d'alcool diminuerait le risque cardio-vasculaire soit en inhibant l'agrégation des plaquettes, soit en modifiant la composition lipidique du sang. À ce titre, l'effet de l'alcool chez les porteurs de l'allèle *epsilon 4* de l'apolipoprotéine E serait expliqué par l'augmentation des quantités de HDL chez ces individus. Par ailleurs, l'alcool influe peut-être sur la cognition via la libération d'acétylcholine, dans l'hippocampe, où elle participe à l'apprentissage et à la mémoire, deux phénomènes altérés dans la maladie d'Alzheimer.

Au final, doit-on conseiller de boire modérément pour prévenir l'apparition de certaines pathologies du système nerveux ? Les études ont montré que les bénéfices éventuels de l'alcool sur la santé n'apparaissent qu'à partir de 40 ans chez les hommes, et à partir de 50 ans chez les femmes. Avant cet âge, les conséquences de la consommation d'alcool sont parfois graves : accidents, dépendance, cirrhose, cancers... En revanche, au-delà de 50 ans, et notamment chez les individus âgés qui n'ont plus d'activité professionnelle, une consommation modérée d'alcool ne devrait pas être déconseillée. Cependant, il est prématuré de conseiller à des personnes qui ne consomment pas d'alcool de commencer à boire quelques verres d'alcool par semaine, car le risque de dépendance n'est pas négligeable.

LUC LUTENNEUR et Jean-François DARTIGUES, Unité INSERM U330, Université Victor Segalen, Bordeaux.



La courbe de l'évolution de la fréquence de nouveaux cas de démences en fonction de l'âge montre qu'une consommation modérée d'alcool réduit le risque de ces pathologies par rapport à une consommation légère ou l'abstinence.

« adhésives » et, en conséquence, moins enclines à s'agglutiner. En 1984, Raffaele Landolfi et Manfred Steiner, de l'Hôpital universitaire de Rhode Island, ont révélé que l'alcool, d'une part, augmente la concentration sanguine en prostacycline, une molécule fabriquée dans la paroi des vaisseaux sanguins qui inhibe l'agrégation des plaquettes, et, d'autre part, diminue la quantité de thromboxane, une molécule produite par les plaquettes qui favorise la formation des caillots. Par ailleurs, on a montré que l'alcool augmente les quantités de plasminogène, une enzyme qui dissout les caillots. Enfin, plusieurs études indiquent que l'alcool diminue les quantités d'un autre promoteur des caillots sanguins, le fibrinogène.

Les propriétés anticoagulantes de l'alcool ne sont pas aussi bien établies que ses effets sur les HDL. Par ailleurs, certaines d'entre elles s'inversent avec une consommation accrue d'alcool. Toutefois, elles semblent, au moins partiellement, participer à la diminution du risque de maladie cardio-vasculaire chez les individus qui boivent modérément.

L'alcool et rien que l'alcool ?

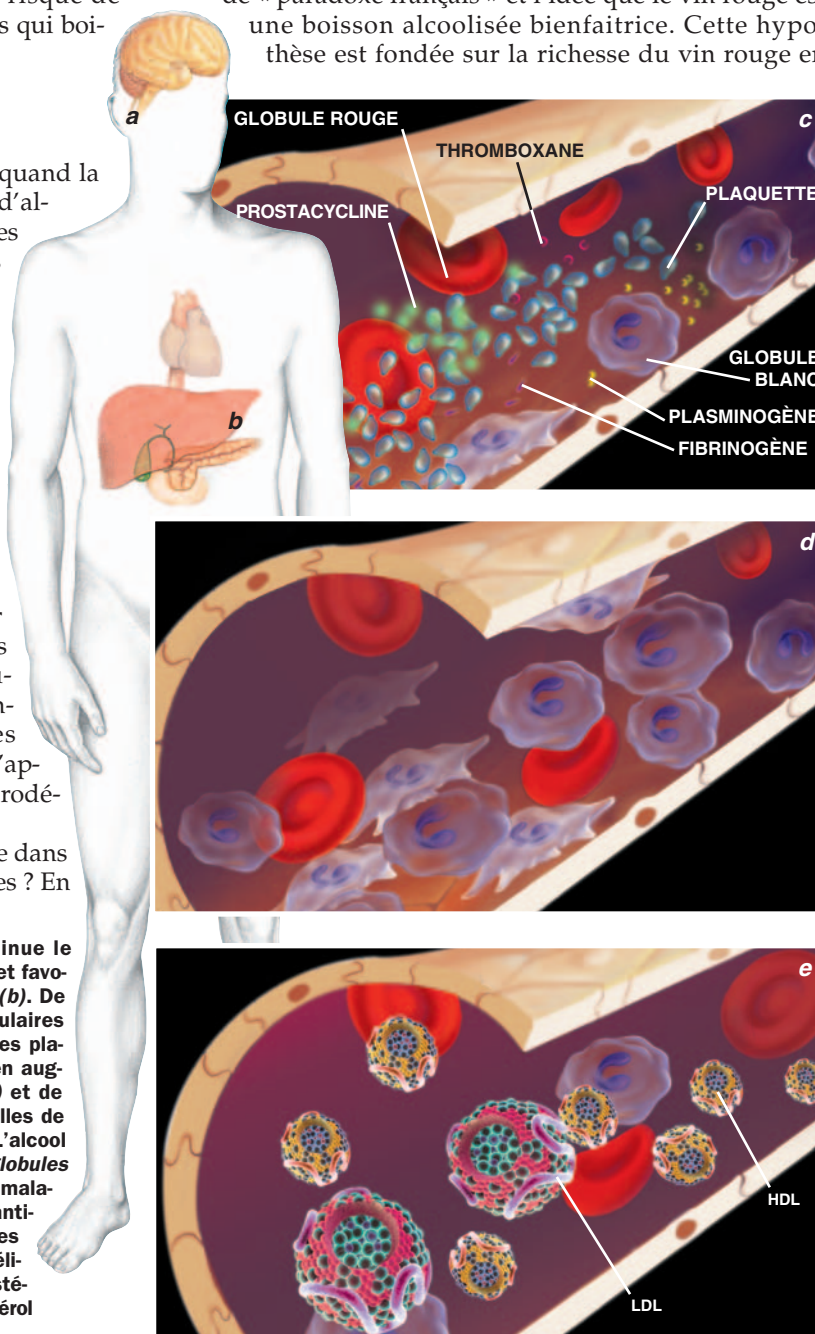
Les effets bénéfiques de l'alcool persistent quand la consommation est inférieure à deux verres d'alcool par jour, par exemple, trois ou quatre verres par semaine. Les propriétés anticoagulantes seraient alors la principale source de protection, car ces faibles quantités sont insuffisantes pour modifier les quantités de HDL.

Outre l'augmentation de la quantité de HDL et la diminution de la formation de caillots, la consommation modérée d'alcool influencerait également sur la prévalence des maladies cardio-vasculaires par d'autres mécanismes plus discrets. Ainsi, l'alcool préviendrait le diabète de type 2 en favorisant l'action de l'insuline, une hormone qui diminue la quantité de sucre dans le sang. Par ailleurs, on a montré que les inflammations contribueraient aux maladies cardio-vasculaires, et l'alcool aurait une action anti-inflammatoire dans les tissus qui tapissent les vaisseaux sanguins. Enfin, l'alcool ralentirait l'apparition des démences et des maladies neurodégénératives (voir l'encadré de la page 68)

L'alcool est-il bien le seul facteur en cause dans la diminution des maladies cardio-vasculaires ? En

d'autres termes, les individus qui s'abstiennent de boire tout au long de leur vie différencieraient-ils des buveurs par des traits de caractère, des habitudes diététiques ou sportives qui expliqueraient leur risque plus élevé de maladies cardio-vasculaires ? De tels paramètres devraient être présents dans les deux sexes, dans différents pays et dans divers groupes : ce n'est pas le cas. Même si l'on devra mener un essai clinique à grande échelle et en double aveugle pour valider les résultats préliminaires, les données obtenues plaident en faveur des bienfaits d'une consommation faible ou modérée d'alcool sur la santé. Un type de boisson alcoolisée est-il meilleur que les autres ? Le débat n'est pas tranché.

En France, où la consommation de vin rouge est fréquente, la mortalité liée aux maladies cardio-vasculaires est la moitié de celle enregistrée aux États-Unis, et ce, malgré des consommations de matières grasses et des styles de vie similaires. De cette observation sont nées la notion de « paradoxe français » et l'idée que le vin rouge est une boisson alcoolisée bienfaitrice. Cette hypothèse est fondée sur la richesse du vin rouge en



2. L'ALCOOL, consommé avec modération, diminue le risque de démences et de maladie d'Alzheimer (a) et favorise l'action de l'insuline sécrétée par le pancréas (b). De plus, il réduit les risques de maladies cardio-vasculaires par divers mécanismes. Il empêche l'agrégation des plaquettes (c, en bleu) et la formation des caillots en augmentant les quantités de prostacycline (en vert) et de plasminogène (en jaune), ainsi qu'en diminuant celles de thromboxane (en rose) et de fibrinogène (en violet). L'alcool diminuerait également les inflammations (d, les globules blancs se regroupent) qui contribuent parfois aux maladies cardio-vasculaires. Enfin, il augmente les quantités de HDL – le « bon cholestérol » –, des molécules qui transportent le cholestérol vers le foie où il est éliminé, et diminue celles de LDL – le « mauvais cholestérol » –, des molécules qui favorisent le dépôt de cholestérol dans les vaisseaux sanguins.